Sub redacția

CAMELIA C. DIACONU

Academia
Oamenilor de Știință
din România

TRATAT DE MEDICINĂ INTERNĂ

ALL

Redactare: Dr. Maria Dragotă
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Design copertă: Oana Bădică

TRATAT DE MEDICINĂ INTERNĂ
Camelia C. Diaconu (sub redacția)
Copyright © 2024 Editura ALL
Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP poate fi consultată la Biblioteca Națională a României,
Bd. Unirii nr. 22, sector 3, cod poștal 030833, București.

ISBN 978-606-587-623-1

Grupul Editorial **ALL**:
Bd. Constructorilor, nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
E-mail: info@all.ro
www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.
www.all.ro **/editura.all** **@edituraall**

Cuprins

ix **Colectivul de autori**
xvii **Prefață**

1 **PARTEA 1. Patologia respiratorie**
CAPITOLUL 1 **Bronhopneumopatia obstructivă cronică** 3
Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu
CAPITOLUL 2 **Pneumoniile** 21
Pneumoniile comunitare 21
Mihaela Mocan
Pneumoniile nosocomiale 32
Mihaela Hostiuc
CAPITOLUL 3 **Astmul bronșic** 44
Laura Sorina Diaconu, Corina Silvia Pop
CAPITOLUL 4 **Cancerul bronhopulmonar** 58
Ondin I.R. Zaharia
CAPITOLUL 5 **Tuberculoza pulmonară** 65
Justina Antonela Dragomir
CAPITOLUL 6 **Sindroamele pleurale** 80
Flavia Alina Tomescu, Corina Silvia Pop
Revărsatele pleurale 80
Pneumotoraxul 92
CAPITOLUL 7 **Sindroamele mediastinale** 97
Camelia Cristina Diaconu, Victoria-Mădălina Mihăescu, Roxana-Andreea Văduva
CAPITOLUL 8 **Bolile pulmonare interstițiale fibrozante** 113
Ondin I.R. Zaharia
CAPITOLUL 9 **Insuficiența respiratorie** 126
Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu
CAPITOLUL 10 **Bronșiectaziile** 134
Cristian Onișor, Ana-Maria Păduraru
CAPITOLUL 11 **Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv** 140
Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu

147 **PARTEA a 2-a. Patologia cardiovasculară**
CAPITOLUL 12 **Pericarditele** 149
Bogdan Augustin Chiș
Pericardita acută 149
Pericardita cronică 152
CAPITOLUL 13 **Endocardita infecțioasă** 156
Mihaela Mocan, Sorin Pop, Adelina Gigă
CAPITOLUL 14 **Valvulopatiile mitrale și aortice** 167
Ruxandra-Nicoleta Horodinschi, Camelia Cristina Diaconu
Valvulopatiile mitrale 167
Valvulopatiile aortice 175
CAPITOLUL 15 **Tulburările de ritm cardiac** 184
Andreea Varga, Liviu Cristescu, Ioan Țilea
CAPITOLUL 16 **Tulburările de conducere ale inimii** 198
Daniel Florin Lighezan, Dana-Roxana Buzaș, Paul-Gabriel Ciubotaru
CAPITOLUL 17 **Cardiomiopatiile. Miocarditele** 211
Cristina Andreea Adam, Dragoș Marcu, Florin Mitu
Cardiomiopatia dilatativă 211
Cardiomiopatia hipertrofică 220
Cardiomiopatia restrictivă 229
Cardiomiopatiile aritmogene 236
Miocarditele 240
CAPITOLUL 18 **Boala coronariană** 254
Simona Ruxanda Drăgan, Dana Emilia Velimirovici, Daniel Duda-Seiman, Emilia Dana Man, Nilima Rajpal Kundnani
Sindromul coronarian cronic 256
Sindromul coronarian acut 264

CAPITOLUL 19 **Edemul pulmonar acut** ... 284
Alexandru Scafa-Udriște, Diana Irena Stănciulescu
CAPITOLUL 20 **Șocul cardiogen** ... 294
Simona Ruxanda Drăgan, Maria Rada, Florina Buleu, Ana Maria Pah
CAPITOLUL 21 **Cordul pulmonar cronic** ... 308
Mihaela Hostiuc
CAPITOLUL 22 **Insuficiența cardiacă cronică** ... 317
Vlad-Sabin Ivan, Dana-Roxana Buzaș, Daniel Florin Lighezan
CAPITOLUL 23 **Hipertensiunea arterială** ... 338
Luminița-Bianca Grosu, Andra-Ioana Nuță, Camelia Cristina Diaconu
Hipertensiunea arterială primară ... 338
Hipertensiunea arterială secundară ... 352
CAPITOLUL 24 **Tromboembolismul venos. Bolile venelor** ... 363
Mihaela Hostiuc
Tromboembolismul venos ... 363
Bolile venelor ... 384
CAPITOLUL 25 **Bolile aortei și ale arterelor periferice** ... 391
Mihaela Mocan, Mirela-Anca Stoia, Diana Costa
Bolile aortei toracice și abdominale ... 391
Bolile arteriale periferice ... 407
CAPITOLUL 26 **Hipertensiunea pulmonară** ... 423
Alina Ioana Scărlătescu

439 PARTEA a 3-a. Patologia renală

CAPITOLUL 27 **Glomerulonefritele acute, rapid progresive și cronice** ... 441
Andreea Gabriella Andronesi, Cristina Stănescu
Sindroamele glomerulare. Sindromul nefrotic ... 441
Sindromul nefritic ... 443
Glomerulonefritele acute asociate infecției ... 444
Nefropatia glomerulară cu leziuni minime ... 449
Glomeruloscleroza focală și segmentară ... 453
Nefropatia cu imunoglobulina A ... 458
Nefropatia membranoasă ... 462
Glomerulonefrita membrano-proliferativă ... 467
Rinichiul în vasculitele asociate ANCA ... 470
Glomerulonefrita cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară ... 475
CAPITOLUL 28 **Sindromul nefrotic** ... 482
Laura Gîrdan, Laurențiu Nedelcu
CAPITOLUL 29 **Nefropatiile interstițiale acute și cronice. Infecțiile de tract urinar** ... 495
Maria-Daniela Tănăsescu, Alexandru Mincă, Dorin Ionescu
Bacteriuria asimptomatică ... 500
ITU necomplicate ... 501
ITU complicate ... 511
ITU la populații speciale ... 515
CAPITOLUL 30 **Litiaza renală** ... 522
Laura Gîrdan, Laurențiu Nedelcu
CAPITOLUL 31 **Insuficiența renală acută** ... 532
Dorin Dragoș, Maria Iulia Ghenu, Dorin Ionescu
CAPITOLUL 32 **Boala cronică de rinichi** ... 562
Cristina Căpușă

577 PARTEA a 4-a. Patologia digestivă

CAPITOLUL 33 **Boala de reflux gastro-esofagian. Esofagitele** ... 579
Boala de reflux gastro-esofagian ... 579
Matei Alexandru Cozma, Camelia Cristina Diaconu
Esofagitele ... 579
Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu
CAPITOLUL 34 **Boala ulceroasă. Gastritele** ... 601
Boala ulceroasă ... 601
Raluca Simona Costache, Bogdan Eugen Gheorghe
Gastritele ... 612
Anca Elena Negovan
CAPITOLUL 35 **Tulburările funcționale digestive** ... 621
Petruța Violeta Filip, Corina Silvia Pop
Dispepsia funcțională ... 622
Sindromul de intestin iritabil (SII) ... 624
Durerea toracică funcțională ... 626

CAPITOLUL 36 **Cancerul gastric** 628
Anca Elena Negovan, Sabrina-Nicoleta Munteanu
CAPITOLUL 37 **Bolile inflamatorii intestinale** 634
Vlad Alexandru Ionescu, Gina Gheorghe, Camelia Cristina Diaconu
CAPITOLUL 38 **Cancerul colorectal** 647
Călin Remus Cipăian, Adelaida Simina Solomon, Mădălina Coşer
CAPITOLUL 39 **Hepatitele cronice** 665
Petruţa Violeta Filip, Corina Silvia Pop
Hepatita cronică cu VHB 666
Hepatita cronică cu VHC 667
Hepatita cronică cu VHD 669
Hepatita cronică cu VHE 669
Hepatita autoimună 670
Boala hepatică cronică criptogenică 671
CAPITOLUL 40 **Ciroza hepatică** 672
Adina Mihaela Purcăreanu, Narcisa Vârtopeanu, Cătălin Buşe
Hipertensiunea portală 676
Varicele esofagiene şi hemoragia variceală 676
Hipersplenismul 679
Ascita 679
Peritonita bacteriană spontană 681
Sindromul hepato-renal 683
Encefalopatia hepatică 686
Carcinomul hepatocelular 691
CAPITOLUL 41 **Insuficienţa hepatică acută** 695
Laura Carina Tribus
CAPITOLUL 42 **Litiaza biliară. Colecistita acută** 705
Litiaza biliară 705
Romeo Ioan Chira, Mihaela Mocan, Simina Viziteu
Colecistita acută 711
Olga Hilda Orăşan, Mircea Vasile Milaciu
CAPITOLUL 43 **Icterele** 717
Adrian Mita, Mircea-Cătălin Forţofoiu, Anca Abu-Alhija Barău, Maria Forţofoiu, Mihaela Mocan
CAPITOLUL 44 **Pancreatitele acute şi cronice** 726
Daniel Vasile Balaban, Raluca Simona Costache, Mariana Jinga
Pancreatita acută 726
Pancreatita cronică 732
CAPITOLUL 45 **Cancerul de pancreas** 737
Gina Gheorghe, Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu
CAPITOLUL 46 **Hemoragiile digestive** 746
Nicoleta Tiucă, Corina Silvia Pop
Hemoragia gastrointestinală superioară (HGS) 746
Hemoragia gastrointestinală inferioară (HGI) 750
Sângerarea gastrointestinală obscură (SGIO) 751
CAPITOLUL 47 **Sindroamele de malabsorbţie** 753
Gina Gheorghe, Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu

761 PARTEA a 5-a. Patologia hematologică
CAPITOLUL 48 **Anemiile feriprive** 763
Mihai Dumitru Porojan
CAPITOLUL 49 **Anemiile megaloblastice** 771
Adriana Albu
Anemiile megaloblastice prin deficit de vitamina B_{12} 771
Anemia megaloblastică prin deficit de acid folic 776
CAPITOLUL 50 **Anemiile hemolitice** 779
Vlad Pădureanu, Mircea-Cătălin Forţofoiu, Ileana-Diana Diaconu
Anemiile hemolitice autoimune şi intravasculare 779
Anemiile hemolitice: defectele metabolice şi membranare eritrocitare 786
CAPITOLUL 51 **Leucemiile acute şi cronice** 796
Ondin I.R. Zaharia, Tiberiu Sultan
Leucemia acută mieloidă 796
Leucemia acută limfoblastică 800
Leucemia mieloidă cronică 803
Leucemia limfatică cronică 807
CAPITOLUL 52 **Policitemia vera şi trombocitemia esenţială** 811
Mihnea-Alexandru Găman, Camelia Cristina Diaconu

CAPITOLUL 53 **Limfoamele** 817
Anca Abu-Alhija Barău, Mircea-Cătălin Forțofoiu, Adrian Mita, Ileana-Diana Diaconu
Limfomul Hodgkin 817
Limfoamele non-Hodgkin 828

CAPITOLUL 54 **Sindroamele hemoragipare** 839
Purpura trombotică trombocitopenică 839
Mihaela Mocan
Purpura trombocitopenică idiopatică 846
Roxana Mihaela Chiorescu
Coagularea intravasculară diseminată 852
Sonia Irina Vlaicu

859 PARTEA a 6-a. Patologia metabolică

CAPITOLUL 55 **Diabetul zaharat** 861
Bogdan Timar, Alexandra Sima, Adina Braha, Laura Gaiță

895 PARTEA a 7-a. Patologia reumatologică

CAPITOLUL 56 **Artrita reumatoidă** 897
Oana Șerban, Maria Bădărînză

CAPITOLUL 57 **Spondilartritele** 909
Maria Bădărînză

CAPITOLUL 58 **Guta** 919
Oana Șerban

CAPITOLUL 59 **Boala artrozică vertebro-periferică** 939
Daniela Fodor

CAPITOLUL 60 **Colagenozele (lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, dermato-polimiozita, boala mixtă de țesut conjunctiv)** 951
Lupusul eritematos sistemic 951
Violeta Claudia Bojincă
Scleroza sistemică 972
Laura Groșeanu
Miopatiile inflamatorii mediate imun 990
Ioana Cristina Săulescu
Boala mixtă de țesut conjunctiv 1005
Elena-Sînziana Daia-Iliescu

CAPITOLUL 61 **Vasculitele sistemice: arterita giganto-celulară, polimialgia reumatică, arterita Takayasu, poliarterita nodoasă, vasculitele ANCA-asociate, vasculitele prin complexe imune** 1011
Daniela Opriș-Belinski
Vasculitele de vas mare 1013
Vasculitele de vas mediu 1023
Vasculitele de vas mic 1026
Vasculitele prin complexe imune 1032

1041 PARTEA a 8-a. Patologia glandei tiroide

CAPITOLUL 62 **Distiroidiile** 1043
Mara Carsote
Hipertiroidismul – tireotoxicoza 1043
Hipotiroidismul 1050
Tiroiditele 1053
Cancerul tiroidian 1054

1059 PARTEA a 9-a. Patologia urologică

CAPITOLUL 63 **Patologia tumorală prostatică** 1061
Dan Mischianu
Hiperplazia prostatică benignă 1062
Cancerul de prostată 1067

Colectivul de autori

ANCA ABU-ALHIJA BARĂU
Şef de lucrări Universitatea de Medicină şi Farmacie din Craiova
Spitalul Municipal „Filantropia“ din Craiova
Medic primar medicină internă

CRISTINA ANDREEA ADAM
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa“ Iaşi
Clinica de Recuperare Medicală Cardiovasculară, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
Medic rezident cardiologie

ADRIANA ALBU
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu“ Cluj-Napoca
Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Cluj-Napoca
Medic primar medicină internă

ANDREEA GABRIELLA ANDRONESI
Şef de lucrări Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Clinica de Nefrologie, Institutul Clinic Fundeni Bucureşti
Medic primar nefrologie, specialist medicină internă

DANIEL VASILE BALABAN
Conferenţiar universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Disciplina Medicină Internă şi Gastroenterologie, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Dr. Carol Davila“ Bucureşti
Medic primar gastroenterologie

MARIA BĂDĂRÎNZĂ
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu“ Cluj-Napoca
Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Cluj-Napoca
Medic specialist reumatologie

VIOLETA CLAUDIA BOJINCĂ
Conferenţiar universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Clinica de Medicină Internă şi Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfânta Maria“ Bucureşti
Medic primar medicină internă şi reumatologie

ADINA BRAHA
Şef de lucrări Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş“ Timişoara
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă „Pius Brînzeu“ Timişoara
Medic primar diabet, nutriţie şi boli metabolice

FLORINA BULEU
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş“ Timişoara
Departamentul VI Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare Timişoara
Medic primar medicină internă, rezident medicină de urgenţă

CĂTĂLIN BUŞE
Secţia Gastroenterologie 2, Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti
Medic rezident medicină internă

DANA-ROXANA BUZAŞ
Conferenţiar universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş“ Timişoara
Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timişoara
Medic primar medicină internă, specialist cardiologie

MARA CARSOTE
Şef de lucrări Dr. Habil. Departamentul de Endocrinologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Institutul Naţional de Endocrinologie „C.I. Parhon“ Bucureşti
Medic primar endocrinologie

CRISTINA CĂPUŞĂ
Conferenţiar universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Departamentul Clinic 3, Disciplina Medicină Internă şi Nefrologie, Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila“ Bucureşti
Medic primar medicină internă şi nefrologie

ROXANA MIHAELA CHIORESCU
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu“ Cluj-Napoca
Secţia Clinică Medicină Internă I, Spitalul Judeţean de Urgenţă Cluj-Napoca
Medic primar medicină internă, specialist cardiologie

COLECTIVUL DE AUTORI

ROMEO IOAN CHIRA
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Secția Clinică Gastroenterologie, Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca
Medic primar medicină internă și gastroenterologie

BOGDAN AUGUSTIN CHIȘ
Șef de lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Medic primar medicină internă și specialist cardiologie

CĂLIN REMUS CIPĂIAN
Conferențiar universitar Universitatea „Lucian Blaga" din Sibiu
Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
Medic primar medicină internă

PAUL-GABRIEL CIUBOTARU
Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara
Medic specialist medicină internă, rezident cardiologie

DIANA COSTA
Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu" Cluj-Napoca
Medic rezident cardiologie

RALUCA SIMONA COSTACHE
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Disciplina Medicină Internă și Gastroenterologie, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila" București
Medic primar medicină internă și gastroenterologie

MĂDĂLINA COȘER
Elysee Hospital, Alba-Iulia
Medic specialist oncologie medicală

MATEI ALEXANDRU COZMA
Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Spitalul Clinic Colentina București
Medic rezident gastroenterologie

LIVIU CRISTESCU
Asistent universitar Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" Târgu Mureș
Clinica Medicină Internă II – Cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Medic rezident cardiologie

ELENA-SÎNZIANA DAIA-ILIESCU
Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfânta Maria" București
Medic primar medicină internă, specialist reumatologie

CAMELIA CRISTINA DIACONU
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență București
Medic primar medicină internă și cardiologie

ILEANA-DIANA DIACONU
Doctorand Școala doctorală Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta" București
Medic rezident pneumologie pediatrică

LAURA SORINA DIACONU
Șef de lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Secția Gastroenterologie 2, Spitalul Universitar de Urgență București
Medic primar medicină internă și gastroenterologie

JUSTINA ANTONELA DRAGOMIR
Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Clinica Pneumologie 2 TB-MDR, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta" București
Medic primar pneumologie

DORIN DRAGOȘ
Conferențiar universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Disciplina Semiologie medicală și Nefrologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Medic primar medicină internă și nefrologie

COLECTIVUL DE AUTORI

SIMONA RUXANDA DRĂGAN
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara
Departamentul VI Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara
Medic primar medicină internă și cardiologie

DANIEL DUDA-SEIMAN
Conferențiar universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara
Departamentul VI Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara
Medic primar medicină internă și cardiologie

PETRUȚA VIOLETA FILIP
Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Secția Gastroenterologie 2, Spitalul Universitar de Urgență București
Medic primar medicină internă și gastroenterologie

DANIELA FODOR
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca
Medic primar medicină internă și reumatologie

MARIA FORȚOFOIU
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
Compartiment Primiri Urgențe, Spitalul Clinic Municipal „Filantropia" din Craiova
Medic primar medicină de urgență și cardiologie

MIRCEA-CĂTĂLIN FORȚOFOIU
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
Clinica II Medicală, Spitalul Clinic Municipal „Filantropia" din Craiova
Medic primar medicină internă și gastroenterologie

LAURA GAIȚĂ
Șef de lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" Timișoara
Disciplina Diabet, Nutriție, Boli Metabolice și Reumatologie Sistemică, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu" Timișoara
Medic primar diabet, nutriție și boli metabolice

MIHNEA-ALEXANDRU GĂMAN
Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București
Medic rezident hematologie

MARIA IULIANA GHENU
Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Disciplina Semiologie medicală și Nefrologie, Spitalul Universitar de Urgență București
Medic rezident medicină internă
Doctorand

BOGDAN EUGEN GHEORGHE
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila" București
Medic rezident gastroenterologie

GINA GHEORGHE
Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență București
Medic specialist gastroenterologie, rezident medicină internă
Doctor în Medicină

ADELINA GIGĂ
Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
Secția Clinică Neurologie, Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca
Medic rezident neurologie

LAURA GÎRDAN
Asistent universitar Universitatea „Transilvania" Brașov
Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov
Medic specialist nefrologie, specialist diabet zaharat, nutriție și boli metabolice
Doctorand

LUMINIȚA BIANCA GROSU
Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Clinica de Cardiologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București
Medic rezident cardiologie

LAURA GROŞEANU
Şef de lucrări Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Clinica de Medicină Internă şi Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfânta Maria“ Bucureşti
Medic primar reumatologie

RUXANDRA-NICOLETA HORODINSCHI
Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti
Medic specialist cardiologie
Doctor în Medicină

MIHAELA HOSTIUC
Şef de lucrări Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti
Medic primar medicină internă, specialist cardiologie

DORIN IONESCU
Profesor universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Disciplina Semiologie medicală şi Nefrologie, Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti
Medic primar medicină internă şi nefrologie

VLAD ALEXANDRU IONESCU
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti
Medic specialist gastroenterologie, rezident medicină internă
Doctorand

VLAD SABIN IVAN
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş“ Timişoara
Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timişoara
Medic specialist medicină internă, rezident cardiologie

MARIANA JINGA
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Disciplina Medicină Internă şi Gastroenterologie, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Dr. Carol Davila“ Bucureşti
Medic primar medicină internă şi gastroenterologie

NILIMA RAJPAL KUNDNANI
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş“ Timişoara
Departamentul VI Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare Timişoara
Medic specialist medicină de familie şi pediatrie, rezident medicină internă

LOREDANA-CRISTA LASLO
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti
Medic specialist medicină internă
Doctorand

DANIEL FLORIN LIGHEZAN
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş“ Timişoara
Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timişoara
Medic primar medicină internă şi cardiologie

EMILIA DANA MAN
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş“ Timişoara
Departamentul VI Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare Timişoara
Medic primar medicină internă, specialist cardiologie

MARIUS TRAIAN DRAGOŞ MARCU
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa“ Iaşi
Departamentul de Cardiologie, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi
Medic specialist cardiologie

VICTORIA-MĂDĂLINA MIHĂESCU
Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti
Medic rezident gastroenterologie

MIRCEA VASILE MILACIU
Asistent universitar Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu“ Cluj-Napoca
Secţia Clinică Medicină internă, Spitalul Universitar CF Cluj-Napoca
Medic primar medicină internă

ALEXANDRU MINCĂ
Asistent universitar Dr. Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila“ Bucureşti
Disciplina Semiologie medicală şi Nefrologie, Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti
Medic primar medicină internă, specialist nefrologie

COLECTIVUL DE AUTORI

DAN MISCHIANU
Profesor universitar Dr. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“ București
Clinica de Urologie, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila“ București
Medic primar urologie și chirurgie generală

ADRIAN MITA
Șef de lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Medic primar medicină internă

FLORIN MITU
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa“ Iași
Clinica de Recuperare Medicală Cardiovasculară, Spitalul Clinic de Recuperare Iași
Medic primar medicină internă și cardiologie

MIHAELA MOCAN
Conferențiar universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“ Cluj-Napoca
Secția Clinică Medicină Internă I, Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca
Medic primar medicină internă, specialist cardiologie

SABRINA-NICOLETA MUNTEANU
Doctorand Școala Doctorală de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade“ Târgu Mureș
Medic rezident medicină internă

LAURENȚIU NEDELCU
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea „Transilvania“ Brașov
Secția Clinică Medicină Internă 1, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov
Medic primar medicină internă

ANCA ELENA NEGOVAN
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade“ din Târgu Mureș
Clinica Medicină Internă II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
Medic primar medicină internă și gastroenterologie

ANDRA-IOANA NUȚĂ
Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“ București
Clinica de Cardiologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București
Medic rezident cardiologie

CRISTIAN ONIȘOR
Conferențiar universitar Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos“ Galați
Clinica Medicală 2, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Ap. Andrei“ Galați
Medic primar medicină internă și medicina muncii

DANIELA OPRIȘ-BELINSKI
Conferențiar universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“ București
Spitalul Clinic „Sfânta Maria“ București, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie
Medic primar medicină internă și reumatologie

OLGA HILDA ORĂȘAN
Profesor universitar Dr. Habil. Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“ Cluj-Napoca
Secția Clinică Medicină internă, Spitalul Universitar CF Cluj-Napoca
Medic primar medicină internă și gastroenterologie

ANA MARIA PAH
Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeş“ Timişoara
Departamentul VI Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare Timişoara
Medic primar medicină internă, specialist cardiologie

ANA-MARIA PĂDURARU
Doctorand Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos“ Galați
Clinica Medicală 2, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Ap. Andrei“ Galați
Medic rezident medicină internă

VLAD PĂDUREANU
Șef de lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova
Medic primar medicină internă

Prefață

Medicina este un domeniu al științelor în continuă schimbare, pe măsură ce studiile recente și dezvoltarea experienței clinice ne deschid noi orizonturi ale cunoașterii. Specialitatea medicină internă a reprezentat întotdeauna nucleul în jurul căruia s-au grupat celelalte specialități medicale derivate din aceasta. În viziunea mea, medicul internist este dirijorul aflat la pupitrul orchestrei medicale, cel care are datoria să coordoneze și să integreze datele clinice și paraclinice ale bolnavului, să direcționeze procesul diagnostic și terapeutic, pentru ca partitura, adică actul medical, să se desfășoare fluid și mai ales fără erori. Internistul deține o privire de ansamblu asupra bolnavului și comorbidităților sale, cunoaște nuanțele și detaliile, are capacitatea de a ajusta diversele elemente, ajungând uneori la o perspectivă personală și o viziune proprie, bineînțeles în limitele impuse de ghidurile medicale în domeniu.

Tratatul de medicină internă a pornit la inițiativa unui grup inimos și entuziast de cadre didactice universitare cu specialitatea medicină internă, din majoritatea marilor centre universitare din țară, colegi convinși de necesitatea și utilitatea unui astfel de demers. Astfel, coagulează expertiza profesională a unor personalități ale lumii medicale academice din România, dedicate acestei specialități dificile și complexe. Cuprinsul cărții reflectă fidel curricula de pregătire în rezidențiatul de medicină internă, precum și tematica pentru examenul de medic specialist, primar sau concursuri pe post, facilitând astfel pregătirea candidaților pentru aceste examene dificile. Excelența clinică se fundamentează în urma anamnezei atente, a examenului obiectiv complet și a investigațiilor paraclinice selectate.

De ce un Tratat de medicină internă în această eră digitală modernă? Oriunde ne-am afla, acasă, la spital, în cabinet, putem accesa electronic datele clinice ale pacienților noștri, datele imagistice, rezultatele testelor de laborator. La distanță de un click de mouse putem avea la dispoziție întreaga literatură medicală. Consultarea unor experți externi este facilitată de e-mail, grupuri de whatsapp, rețele sociale. Mai avem timp să citim cărți? Părerea mea este că da. Într-adevăr, torentul de informații complexe și uneori chiar contradictorii poate fi copleșitor pentru orice medic. Medicul internist trebuie să dețină cunoștințe complexe despre fiziopatologia diverselor afecțiuni și în același timp să fie familiarizat cu informațiile din ce în ce mai numeroase din literatura de specialitate. Însă experții pot evalua noile date ale studiilor în contextul experienței clinice profesionale personale, pentru a oferi recomandări diagnostice și terapeutice de calitate. Iar când acești experți sunt coordonatori naționali de rezidențiat în medicină internă, care se ocupă de pregătirea profesională a viitoarelor generații de medici specialiști și primari în medicină internă, rezultatul editorial nu poate fi decât unul extrem de valoros.

Pentru uniformitatea textului și orientarea facilă a cititorului, fiecare capitol este structurat asemănător, începând cu definiția bolii, continuând cu datele epidemiologice, etiopatogenia, tabloul clinic al bolii, investigațiile paraclinice, diagnosticul pozitiv, clasificarea bolii, diagnosticul diferențial, tratamentul, evoluția, complicațiile, prognosticul și monitorizarea bolii. La sfârșitul fiecărui capitol se regăsește rubrica „De reținut!", care sintetizează cele mai importante informații referitoare la tema prezentată. Bibliografia include cele mai recente studii și ghiduri de practică medicală internaționale.

Aduc calde mulțumiri și recunoștință tuturor autorilor acestui tratat, pentru contribuție, colaborare, profesionalism, efort, timpul dedicat, sprijinul acordat în cei doi ani, implicarea în această „aventură" majoră a redactării unui tratat de medicină internă. Mulțumiri pentru încrederea acordată și deosebită apreciere pentru întreaga colaborare!

Îmi exprim convingerea și speranța că parcurgerea textului tratatului de către colegii interniști, precum și cu alte specialități medicale, va reprezenta o experiență de învățare eficientă și binevenită. Acest *Tratat de medicină internă* ar trebui să reprezinte o carte de referință, o busolă pentru orice medic interesat de practica medicală la cele mai înalte standarde.

Prof. Univ. Dr. Camelia C. DIACONU

PARTEA 1
Patologia respiratorie

CAPITOLUL 1 **Bronhopneumopatia obstructivă cronică** **3**
Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu

CAPITOLUL 2 **Pneumoniile** **21**
Pneumoniile comunitare **21**
Mihaela Mocan
Pneumoniile nosocomiale **32**
Mihaela Hostiuc

CAPITOLUL 3 **Astmul bronșic** **44**
Laura Sorina Diaconu, Corina Silvia Pop

CAPITOLUL 4 **Cancerul bronhopulmonar** **58**
Ondin I.R. Zaharia

CAPITOLUL 5 **Tuberculoza pulmonară** **65**
Justina Antonela Dragomir

CAPITOLUL 6 **Sindroamele pleurale** **80**
Flavia Alina Tomescu, Corina Silvia Pop
Revărsatele pleurale **80**
Pneumotoraxul **92**

CAPITOLUL 7 **Sindroamele mediastinale** **97**
Camelia Cristina Diaconu, Victoria-Mădălina Mihăescu, Roxana-Andreea Văduva

CAPITOLUL 8 **Bolile pulmonare interstițiale fibrozante** **113**
Ondin I.R. Zaharia

CAPITOLUL 9 **Insuficiența respiratorie** **126**
Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu

CAPITOLUL 10 **Bronșiectaziile** **134**
Cristian Onișor, Ana-Maria Păduraru

CAPITOLUL 11 **Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv** **140**
Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu

Capitolul 1
Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu

Definiție

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o patologie pulmonară eterogenă, care se caracterizează prin simptome respiratorii cronice (dispnee, tuse, producție de spută și/sau exacerbări), determinate de anomalii ale căilor respiratorii (de tip bronșită/bronșiolită) și/sau de anomalii alveolare (de tip emfizem) ce cauzează obstrucția persistentă și progresivă a căilor aeriene[1].

Date epidemiologice

BPOC este o patologie cu prevalență înaltă, ce reprezintă o problemă de sănătate publică și o povară economică pentru sistemul de sănătate. În Europa, 6% din bugetul alocat sistemului de sănătate a fost atribuit patologiei respiratorii, din care 56% a fost reprezentat de BPOC[1]. Morbiditatea și mortalitatea asociate BPOC sunt semnificative, BPOC fiind una dintre cele trei cauze principale de deces la nivel global. Datele epidemiologice diferă însă în funcție de țară[1].

- Prevalența estimată la nivel global: aproximativ 10,3%;
- Distribuția pe sexe: bărbații sunt mai frecvent afectați, cu raportul bărbați:femei de 3:2;
- Mortalitatea: BPOC reprezintă 4,72% din decesele de toate cauzele[1].

În România, conform unui studiu de prevalență efectuat în anul 2012, prevalența BPOC în populația studiată a fost de 9,3%[2].

Etiopatogenie

BPOC se dezvoltă în urma expunerii unui pacient cu predispoziție genetică la factori de risc. Colectivul *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) a propus termenul „GETomics" – un acronim menit să evidențieze legătura strânsă dintre terenul genetic (G – *Genetic*), factorii de risc (E – *Enviroment*) și durata de timp (T – *Time*) în care factorii de risc acționează asupra pacientului[1]. Factorii de risc asociați cu BPOC sunt enumerați în Tabelul 1.

Dezvoltarea plămânului începe din perioada intrauterină, dar se continuă și după naștere, finalizându-se în jurul vârstei de 20 de ani, când se consideră că plămânul se află la capacitatea sa maximă. Urmează o fază de platou, cu durată nedefinită; ulterior apare în mod fiziologic un declin lent și progresiv al funcției pulmonare[5]. Se admite ca fiind în limite fiziologice scăderea anuală a volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) de aproximativ 30 ml pe an[6].

VEMS scade cu 30 ml/an !!

TABELUL 1. Factorii de risc asociați cu BPOC

Factori exogeni (de mediu)	Factori endogeni
Fumatul de țigări: • Cel mai important factor de risc[1] • Riscul variază individual, dar se consideră semnificativ la un cuantum de peste 10-15 pachete-an[3]. • Pacienții care au renunțat la fumat de ≥10 ani nu mai sunt considerați ca având risc[4].	Factori genetici: • Mutații în gena *SERPINA1* – care determină deficitul de alfa-1 antitripsină. • Alte gene posibil implicate: genele care codează metaloproteinaza 12 a matricei, glutation-S transferaza, receptorul alfa-nicotinic al acetilcolinei sau *hedgehog interacting protein*[1].
Fumatul pasiv[1]	Anomalii de dezvoltare pulmonară: • Nașterea prematură; • Greutatea mică la naștere; • Fumatul matern; • Infecțiile recurente pulmonare în copilărie.[1]
Expunerea la arderea biomasei (arderea lemnului în sobe, în cuptoare, arderea deșeurilor, a cărbunelui etc.)[1]	
Expunerea ocupațională la pulberi organice, anorganice sau la vapori chimici[1]	
Poluarea atmosferică[1]	Hiperreactivitatea bronșică și astmul bronșic[1]
Statusul socioeconomic precar[1]	Vârsta[1]

TABELUL 2. Modificările morfopatologice în BPOC[5]

	Modificări patologice	Implicația clinică
Căile respiratorii mari	Hiperplazia celulelor mucoase	Bonșită cronică
	Hiperplazia celulelor caliciforme	
	Scăderea clearance-ului mucociliar	
	Metaplazia scuamoasă bronșică	Predispune la carcinogeneză
	Hipertrofia musculaturii netede bronșice	Sindrom obstructiv. Aceste modificări sunt inconstante.
	Hiperreactivitatea bronșică	
Căile respiratorii mici	Metaplazia celulelor caliciforme: celulele secretoare de surfactant sunt înlocuite de celule secretoare de mucus.	Scade cantitatea de surfactant de la nivel alveolar, cu creșterea tensiunii superficiale, consecința fiind îngustarea căilor aeriene până la colaps alveolar.
	Hipertrofia musculaturii netede	Inconstantă
	Infiltrat inflamator cronic	Dezvoltarea fibrozei pulmonare
Parenchimul pulmonar	Distrucția: • bronșiolelor respiratorii • ductelor alveolare • alveolelor	Emfizem pulmonar
Vascularizația pulmonară	Însoțește modificările de la nivelul căilor aeriene, patul vascular fiind distrus odată cu distrucția parenchimului pulmonar și cu dezvoltarea emfizemului. Hiperplazia musculaturii netede de la nivel vascular, precum și vasoconstricția secundară hipoxemiei contribuie la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare.	

Mecanismul fiziopatologic principal care stă la baza apariției BPOC este reprezentat de inflamația cronică de la nivelul căilor aeriene, urmată în timp de modificări structurale parenchimatoase ale căilor aeriene și ale vascularizației pulmonare. Expunerea prelungită la noxele respiratorii inițiază un răspuns inflamator local și a fost evidențiată mai ales în cazul fumatului, mecanismele implicate în BPOC la nefumători fiind mai puțin înțelese[1]. În Tabelul 2 sunt listate modificările morfopatologice care apar în BPOC și implicația clinică a acestora.

Din punct de vedere fiziopatologic se disting trei elemente principale:

1. **Sindromul obstructiv:**

- Se pune în evidență cu ajutorul spirometriei.
- În general este ireversibil la administrarea de bronhodilatatoare, însă în unele cazuri se poate observa o ameliorare ușoară a VEMS după administrarea bronhodilatatoarelor[1].

2. **Hiperinflația pulmonară:**

- Apare fenomenul de „air trapping", cu creșterea volumului rezidual și hiperinflație pulmonară progresivă și cu creșterea capacității pulmonare totale în stadiile avansate ale bolii.
- Hiperinflația pulmonară conduce la aplatizarea diafragmului și la distensia cutiei toracice, cu consecințe negative asupra mecanicii respirației:
  - Presiunea pozitivă abdominală din timpul inspirației are o eficiență mai scăzută;
  - Diafragmul are o capacitate mai scăzută de a genera presiunile inspiratorii și va necesita o tensiune mai importantă pentru a putea genera volumul curent;
  - Cutia toracică destinsă nu mai are recul normal (important pentru expirație), motiv pentru care este necesară utilizarea mușchilor respiratori[1].

3. **Modificări ale schimburilor gazoase:**

- Presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial (PaO_2) se menține în limite normale până în stadii mai avansate ale bolii, când VEMS scade sub 50% din prezis.
- Presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial ($PaCO_2$) se menține în limite normale mult mai mult timp, creșteri ale valorilor sale fiind așteptate în formele foarte avansate de boală, în general când VEMS scade sub 25% din prezis.
- În BPOC ventilația alveolară este neuniformă și apare fenomenul de nepotrivire („mismatch") ventilație-perfuzie, însă cu efect de șunt minim. De aceea, hipoxemia în cazul pacienților cu BPOC se corectează rapid la administrarea de oxigen. Necesarul unor debite mari de oxigen în cazul unui pacient cu BPOC ar trebui să ridice problema altei cauze asociate pentru insuficiența respiratorie hipoxemică[1].

Dezvoltarea cordului pulmonar cronic la pacientul cu BPOC apare secundar hipertensiunii pulmonare. Hipertensiunea pulmonară se dezvoltă în urma distrucției patului vascular asociată emfizemului, a vasoconstricției pulmonare generate de hipoxemie, a policitemiei și a disfuncției endoteliale[9].

Tabloul clinic

Simptomatologia

Principale simptome ale BPOC sunt tusea productivă cronică și dispneea, la care se pot asocia mai rar wheezingul și senzația de constricție toracică[1,3]. Aceste simptome pot varia în intensitate de la zi la zi și au pondere diferită de la pacient la pacient[1].

1. Dispneea:

- Este un simptom persistent pe parcursul bolii;
- Apare sau se agravează de regulă la efort sau în episoadele de exacerbare;
- Este o cauză majoră de dizabilitate și de anxietate asociate bolii;
- Este subiectivă[1].
- Severitatea ei poate fi apreciată cu ajutorul chestionarelor validate: *Modified Medical Research Council* (mMRC) și *COPD Assessment Test* (CAT), chestionare pe care le completează pacientul. Chestionarele sunt redate în Tabelele 3 și 4[1,7,8].

2. Tusea cronică:

- De cele mai multe ori este primul simptom și semn al bolii, însă deseori este ignorată, fiind atribuită de exemplu exclusiv fumatului.
- Este intermitentă.
- Poate fi uscată sau productivă.
- Caracteristicile tusei (mai ales în ceea ce privește producerea de spută și caracteristicile sputei) reprezintă un element clinic deosebit de important în evaluarea pacientului cu BPOC. Tusea cronică productivă (mai mult de trei luni pe an, doi ani consecutivi) definește bronșita cronică, iar modificarea aspectului și cantității sputei la un pacient cu BPOC intră în definiția exacerbării BPOC[1].

Examenul clinic

Examenul obiectiv în formele ușoare de BPOC poate fi normal[5]. În formele mai avansate de boală se pot regăsi elemente clinice sugestive pentru emfizemul pulmonar:

- La inspecție: hiperinflație pulmonară, cu creșterea diametrului antero-posterior toracic (toracele „în butoi“);
- La percuție: se poate decela hipersonoritate pulmonară difuză și limitarea excursiilor diafragmatice, prin manevra Hirtz;
- La auscultația pulmonară: diminuarea globală a murmurului vezicular, cu prelungirea expirației. Pot fi supraadăugate raluri bronșice[3].

Elementele clinice sugestive pentru obstrucția căilor aeriene mici sunt:

- Prezența wheezingului;
- Prezența ralurilor sibilante și a expirației prelungite la auscultație[3].

TABELUL 3. Scala dispneei mMRC[7]

mMRC 0	mMRC 1	mMRC 2	mMRC 3	mMRC 4
Am dispnee doar la efort fizic intens.	Am dispnee doar la mersul alert sau la mersul pe plan înclinat.	Merg mai încet pe același nivel decât persoanele de aceeași vârstă, din cauza dispneei, sau trebuie să mă opresc din când în când la mersul obișnuit, pe același nivel.	Mă opresc din mers după aproximativ 100 m sau după câteva minute de mers pe același nivel.	Nu pot părăsi casa din cauza respirației, sau resimt dispnee la efort mic (de exemplu, efortul de îmbrăcare sau dezbrăcare).

TABELUL 4. Testul CAT[8]

Afirmație	Intensitate							Scor
Nu tușesc niciodată.	0	1	2	3	4	5	Tușesc tot timpul.	
Nu am deloc flegmă în piept.	0	1	2	3	4	5	Pieptul meu este plin de flegmă.	
Nu simt nicio tensiune în piept.	0	1	2	3	4	5	Simt o tensiune puternică în piept.	
Când urc un deal sau o scară de la un etaj la altul, nu gâfâi.	0	1	2	3	4	5	Când urc un deal sau o scară de la un etaj la altul, gâfâi foarte mult.	
Nu sunt limitat privind desfășurarea niciunei activități acasă.	0	1	2	3	4	5	Sunt foarte limitat în privința activităților desfășurate acasă.	
Am încredere să plec de acasă, în ciuda bolii mele pulmonare.	0	1	2	3	4	5	Nu am deloc încredere să plec de acasă, din cauza bolii mele pulmonare.	
Dorm profund.	0	1	2	3	4	5	Nu dorm profund din cauza bolii mele pulmonare.	
Am multă energie.	0	1	2	3	4	5	Nu am deloc energie.	
SCORUL TOTAL:								

Alte elemente clinice relevante ce se pot obiectiva la un pacient cu BPOC:

- Semnele de tabagism activ:
  - Mirosul de tutun;
  - Colorarea galbenă a unghiilor[5].
- Semnele de insuficiență cardiacă, în cazul asocierii cordului pulmonar cronic în stadiile avansate[5].

Este de reținut faptul că degetele hipocratice NU sunt asociate cu BPOC! Prezența lor la un pacient cu BPOC ar trebui să ridice suspiciunea unei patologii asociate (de exemplu, neoplasm pulmonar, tuberculoză)[5].

Următoarele semne clinice găsite la un pacient cu BPOC sunt semne de severitate:

- Utilizarea musculaturii accesorii;
- Retracțiile spațiilor intercostale și ale foselor supraclaviculare în inspirație;
- Respirația cu buzele pensate;
- Tahipneea;
- Tahicardia;
- Flapping tremor;
- Alterarea stării de conștiență[1,5].

Scăderea ponderală, anorexia și pierderea masei musculare sunt elemente clinice sugestive pentru BPOC forma severă, dar și markeri de prognostic negativ. Aceste elemente impun însă mereu un diagnostic diferențial atent cu tuberculoza sau cu neoplasmul pulmonar, patologii care se pot asocia frecvent la pacientul cu BPOC[1].

Deși este o singură boală, pacienții cu BPOC sunt extrem de diferiți, atât în ceea ce privește simptomatologia, cât și numărul de exacerbări, răspunsul la tratament sau rata de progresie, chiar dacă au valori spirometrice similare[1]. Astfel, au fost descrise fenotipurile de BPOC care explică parțial aceste diferențe. Clasic, au fost descrise două fenotipuri clinice de BPOC: „blue bloater“ și „pink puffer“, descrise pe scurt în Tabelul 5.

Deoarece cele două fenotipuri clasice nu explică suficient diversitatea pacienților cu BPOC, au fost descrise mai multe fenotipuri de BPOC, dintre care cele mai cunoscute și utilizate sunt cele patru fenotipuri propuse de ghidul spaniol:

1. Non-exacerbator.
2. Suprapunere („overlap“) astm-BPOC.
3. Exacerbator cu predominanța emfizemului.
4. Exacerbator cu predominanța bronșitei cronice[11,12].

Ghidul GOLD din anul 2023 nu amintește de aceste fenotipuri clinice, însă clasifică BPOC din punct de vedere etiologic și introduce următoarele etiotipuri de BPOC:

1. BPOC-G („Genetic“) – BPOC cu determinare genetică;
2. BPOC-D („Development“) – BPOC secundară dezvoltării pulmonare anormale;
3. BPOC-C („Cigarette“) – BPOC secundară fumatului;
4. BPOC-P („Pollution“) – BPOC secundară expunerii la poluare;
5. BPOC-I („Infection“) – BPOC secundară infecțiilor;
6. BPOC-A („Asthma“) – BPOC cu astm bronșic asociat;
7. BPOC-U („Unknown“) – BPOC de cauză necunoscută[1].

GDC PIAU

Investigații paraclinice

A. Analize de sânge

1. Hemograma: elementele cu importanță particulară în BPOC sunt:
   - Numărul de eozinofile: >300 celule/microlitru se asociază cu un risc crescut de exacerbări și modulează tratamentul (vezi mai jos, la tratamentul BPOC)[1].
   - Hematocritul: crește la pacienții cu hipoxemie cronică. La pacienții cu hipervisozitate și cu simptome atribuibile hipervâscozității se poate lua în discuție efectuarea unei flebotomii terapeutice[13].
2. Biochimia uzuală: teste pentru funcția renală, hepatică, ionograma serică, glicemia.

TABELUL 5. **Fenotipurile clasice de BPOC[5,10]**

	Pink puffer	*Blue bloater*
Componenta predominantă	Emfizemul	Bronșita cronică
Simptomul dominant	Dispneea	Tusea productivă
Clinic	• Pacienți slabi; • Torace „în butoi“ cu diametrul antero-posterior crescut; • Auscultație: murmurul vezicular diminuat; • Hipersonoritate la percuție.	• Pacienți supraponderali sau obezi; • Tuse persistentă, frecvent productivă; • Facies pletoric (secundar eritrocitozei); • Auscultație: frecvent raluri asociate; • Asociază frecvent semne de insuficiență cardiacă – edeme, distensia jugularelor.

3. Dozarea alfa-1 antitripsinei:
   - Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă testarea de screening a fiecărui pacient diagnosticat cu BPOC cel puțin o dată în viață pentru deficitul de alfa-1 antitripsină. Și membrii familiei pacienților diagnosticați cu deficit de alfa-1 antitripsină trebuie testați[1].
   - O concentrație <20% din normal este asociată cu un deficit homozigot[1].
4. Gazometria arterială.

B. Imagistica

1. Radiografia cord-pulmon:
   - Este nespecifică pentru BPOC, dar utilă pentru diagnosticul diferențial.
   - Elementele radiografice sugestive pentru BPOC sunt:
     - Hiperinflația pulmonară, cu aplatizarea diafragmului și orizontalizarea coastelor;
     - Creșterea spațiului retrosternal (pe radiografia de profil);
     - Hipertransparența pulmonară;
     - Ștergerea rapidă a desenului vascular spre periferie[1].
2. Examenul prin tomografie computerizată (CT):
   - Nu este obligatoriu să fie efectuat pentru fiecare pacient la diagnosticare, însă poate aduce numeroase informații suplimentare, privind atât parenchimul pulmonar, cât și comorbiditățile (de exemplu, prin calcularea scorului de calciu la nivelul arterelor coronare, calcularea diametrului arterelor pulmonare, coexistența bronșiectaziilor etc.)[1].
   - Situațiile în care se recomandă efectuarea CT în cazul unui pacient cu BPOC:
     - Simptome disproporționate comparativ cu severitatea obstrucției[1];
     - Exacerbări frecvente[1];
     - VEMS <45% din prezis, cu hiperinflație importantă[1];
     - Screeningul imagistic al cancerului pulmonar (indicația este aceeași ca în populația generală): se recomandă screeningul anual prin CT pacienților cu vârsta între 50 și 80 de ani, cu un cuantum tabagic ≥20 pachete-an, la pacienții fumători activi, sau sevrați de fumat de mai puțin de 15 ani[1,14].

C. Probele funcționale respiratorii

1. Măsurarea volumelor pulmonare:
   - Metode:
     - Pletismografie;
     - Măsurarea volumelor pulmonare prin diluție cu heliu.
   - Poate evidenția creșterea volumului rezidual (încă din stadii incipiente) și a capacității pulmonare totale;
   - Nu este esențială pentru managementul ulterior[1].
2. Capacitatea de difuziune a dioxidului de carbon (DLCO): alterarea (scăderea) DLCO sugerează prezența emfizemului[10].
3. Spirometria:
   - Este investigația de bază care poate stabili diagnosticul de BPOC.
   - Depinde de cooperarea pacientului.
   - Parametrii utilizați: VEMS, capacitatea vitală forțată (CVF) și raportul acestora, numit și indicele Tiffeneau.
   - Dacă se obiectivează sindromul obstructiv, trebuie să se evalueze dacă există sau nu există reversibilitate la bronhodilatator.
   - Spirometria trebuie repetată, mai ales în cazul în care sindromul obstructiv este ușor, deoarece există unii pacienți care la a doua evaluare prezintă normalizarea valorilor spirometrice.
   - Se recomandă efectuarea spirometriei anual, pentru monitorizare. La pacienții deja diagnosticați și care sunt în tratament cronic cu bronhodilatatoare, nu este necesară oprirea tratamentului înaintea efectuării spirometriei de monitorizare.
   - Screeningul prin spirometrie al populației generale este controversat, dar în general nu se recomandă. Se poate lua însă în considerare efectuarea spirometriei pentru pacienții simptomatici sau pentru cei asimptomatici cu expunere la factori de risc, în vederea identificării bolii în stadiu incipient[1].

Pentru obiectivarea capacității de efort se poate efectua testul de mers 6 minute, cu măsurarea saturației în oxigen. Acest test este util mai ales la pacienții cu BPOC severă cu simptomatologie ușoară, care își limitează progresiv activitatea fizică, raportând dispneea mai ușoară decât în realitate, prin prisma sedentarismului[3].

În afară de aceste investigații, se vor adăuga investigații suplimentare, în funcție de caz, pentru tranșarea diagnosticului diferențial sau pentru evaluarea comorbidităților.

Diagnosticul pozitiv

BPOC se suspicionează în fața oricărui pacient cu expunere la factori de risc, care prezintă simptomatologie sugestivă: dispnee, tuse cronică. Indicatorii clinici ce ridică suspiciunea de BPOC sunt:

TABELUL 6. Clasificarea BPOC în funcție de VEMS[1]

Grad spirometric	VEMS post-bronhodilatator (% din prezis)
GOLD 1 – BPOC ușoară	≥80%
GOLD 2 – BPOC moderată	50–79%
GOLD 3 – BPOC severă	30–49%
GOLD 4 – BPOC foarte severă	<30%

- 1 Dispneea;
- 2 Tusea cronică (productivă sau neproductivă);
- 3 Wheezingul intermitent;
- 4 Infecțiile de tract respirator inferior;
- 5 Expunerea la factori de risc[1].

Pentru confirmarea diagnosticului este necesară efectuarea spirometriei, care să pună în evidență sindromul obstructiv (VEMS/CV <0,7), fără reversibilitate la administrarea de bronhodilatator[1].

Clasificarea bolii

Conform clasificării GOLD, BPOC se clasifică atât în funcție de VEMS (gradele spirometrice, detaliate în Tabelul 6), cât și în funcție de simptomatologie și de numărul de exacerbări pe an (grupele detaliate în Tabelul 7). Ghidul GOLD din anul 2023 reduce cele patru grupe cunoscute anterior (A, B, C, D) la trei grupe: A, B și E, reunind în grupa E vechile grupe C și D, pentru a accentua importanța exacerbărilor frecvente pentru managementul pacientului cu BPOC[1].

Simptomatologia pacientului cu BPOC este evaluată prin folosirea celor două chestionare validate, mMRC și CAT, detaliate mai sus.

Severitatea obstrucției nu se corelează întotdeauna cu severitatea simptomatologiei, însă, dacă există discordanțe majore, se impun investigații suplimentare.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al BPOC cu principalele patologii este sumarizat în Tabelul 8.

În ceea ce privește tusea cronică, aceasta poate fi doar manifestarea BPOC sau poate avea și alte cauze:

- Cauze intratoracice:
  - Astmul;
  - Cancerul pulmonar;
  - Tuberculoza;
  - Bronșiectaziile;
  - Insuficiența cardiacă stângă;
  - Pneumopatia interstițială;
  - Fibroza chistică;
  - Tusea idiopatică;
- Cauze extratoracice:
  - Rinita cronică alergică;
  - Sindromul picăturii postnazale;
  - Refluxul gastro-esofagian;
  - Reacția medicamentoasă (de exemplu, inhibitorii enzimei de conversie)[1].

Tratament

Tratamentul BPOC cuprinde trei mari direcții:

I. Profilaxia bolii:
  - Primară
  - Secundară

II. Tratamentul BPOC stabile

III. Tratamentul exacerbărilor BPOC

I. Profilaxia BPOC

1. **Profilaxia primară:** presupune combaterea fumatului sau a expunerii la factorii de risc, înaintea debutului bolii[1].

2. **Profilaxia secundară**

- Renunțarea la fumat

Fumatul are un impact negativ asupra evoluției BPOC; cu toate acestea, o mare parte dintre pacienți continuă să fumeze, în ciuda sfatului medical. Există o strategie sugerată personalului medical, indiferent de specialitate, pentru a sprijini pacientul să renunțe la fumat, strategie denumită cu acronimul „AAAAA“:

  - A (*Ask* – Întreabă): identifică prin anamneză pacienții fumători (se recomandă verificarea statusului de fumător la orice vizită, pentru fiecare pacient).
  - A (*Advise* – Sfătuiește): sfătuirea fiecărui pacient fumător să renunțe la fumat.
  - A (*Assess* – Evaluează): evaluează dorința pacientului de a se lăsa de fumat.

TABELUL 7. Clasificarea BPOC în funcție de simptomatologie și de exacerbări[1]

Numărul de exacerbări/an	≥ două exacerbări/ an **sau** o singură exacerbare/an, dar care a necesitat spitalizare.	**GRUPA E**	
	Fără exacerbări **sau** maximum o exacerbare/an, fără spitalizare.	**GRUPA A**	**GRUPA B**
		mMRC: 0 sau 1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10
		Simptomatologie	

TABELUL 8. Diagnosticul diferențial al BPOC[1]

Patologie	Elemente de diagnostic diferențial
BPOC	Simptome lent progresive. Istoric de expunere la factori de risc specifici.
Astmul bronșic	Sindrom obstructiv variabil. Simptomele pot varia semnificativ de la o zi la alta. Simptomele sunt mai aceentuate noaptea sau dimineața devreme. Pacienții pot asocia: • Alergii • Rinită • Eczeme. Frecvent în cazul copiilor. Deseori se identifică istoric familial de astm.
Insuficiența cardiacă congestivă	Radiografia cord-pulmon descrie elemente sugestive pentru etiologia cardiacă (cardiomegalie, edem pulmonar). Testele funcționale respiratorii indică sindrom restrictiv, nu obstructiv.
Bronșiectaziile	Volum mare de spută purulentă. Frecvent asociate cu infecțiile bacteriene. Evidențierea dilatațiilor bronșice prin radiografie sau tomografie computerizată.
Tuberculoza pulmonară	Debut la orice vârstă. Evidențierea infiltratelor pulmonare pe radiografia cord-pulmon. Necesită confirmare microbiologică. Este de luat în considerare mai ales în zonele cu prevalență crescută a tuberculozei.
Bronșiolita obliterantă	Poate apărea la copii. Apare după: • Transplantul pulmonar • Transplantul de măduvă hematopoietică. Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă obiectivează zone hipodense în timpul expirator.
Panbronșiolita difuză	Descrisă predominant în cazul pacienților de origine asiatică. Majoritatea pacienților: de sex masculin și nefumători. Majoritatea pacienților asociază sinuzită cronică. Imagistic: radiografia toracică și tomografia computerizată cu rezoluție înaltă descriu opacități nodulare centrolobulare și hiperinflație.

- A (*Assist* – Asistă): sprijină pacientul în încercarea renunțării la fumat, prin alcătuirea unui plan, prin asigurarea obținerii suportului social și a celui farmacologic, la nevoie.
- A (*Arrange* – Planifică): programează o consultație (fizică sau prin telefon) pentru monitorizare[1].

Renunțarea la fumat poate fi sprijinită prin:
- Consiliere
- Farmacoterapie:
  - Substituția nicotinică:
    - Tipuri: gumă de mestecat cu nicotină, plasturi transdermici, spray intranazal, dispozitiv inhalator, tablete cu administrare sublinguală sau dropsuri.
    - Contraindicații: infarct miocardic recent sau accident vascular cerebral.
  - Vareniclină
  - Bupropionă[1].

Folosirea țigaretelor electronice (inclusiv a dispozitivelor pentru *vaping*) nu este încurajată, deoarece efectul lor pe termen lung nu este pe deplin înțeles și au fost descrise cazuri sau serii de cazuri cu efecte pulmonare asociate acestor dispozitive (de exemplu, pneumonita eozinofilică, hemoragia alveolară, EVALI = *e-cigarette or vaping associated acute lung injury*)[1].

- Evitarea expunerii la factori de risc[1]
- Vaccinarea[1]
  - Anti-SARS-CoV-2: conform protocoalelor locale în vigoare;
  - Antipneumococică: la 5 ani;
  - Antigripală: anual;
  - Anti-DTP (diftero-tetano-*pertussis*): pentru pacienții nevaccinați în copilărie;
  - Anti-varicelo-zosteriană: pentru persoanele peste 50 de ani[1];
- Antibioterapie: se poate folosi și ca măsură de profilaxie secundară, pentru reducerea exacerbărilor, la pacienții selectați (vezi mai jos)[1].

II. Tratamentul BPOC stabile

Tratamentul BPOC are drept scop ameliorarea simptomelor, creșterea toleranței la efort și reducerea exacerbărilor. Alegerea schemei terapeutice este individualizată și depinde de: stadiul GOLD,

TABELUL 9. Clasele de medicamente și reprezentanții acestora utilizați în BPOC stabilă[1]

Substanța activă	Disp. Ro.[15]	Administrare[3,15]	Durata de acțiune
BETA-2 AGONIȘTI			
Beta-2 agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA)			
Fenoterol	Nu	Inh. (MDI), Neb., Oral (cp, sirop).	4-6 ore
Levalbuterol	Nu	Inh. (MDI), Neb.	6-8 ore
Salbutamol (albuterol)	Da	Inh. (MDI, DPI):100-200 µg/priză, maxim 800 µg pe zi. Neb.: soluție de 5 mg/ml (0,5-1 ml salbutamol + 2 ml ser fiziologic de maxim 4 ori pe zi). Injectabil (rar): s.c./i.m. 8 µg/kg; i.v. 4 µg/kg. Oral (rar): (cp. 4 mg, sirop 2 mg/5 ml).	4-6 ore (12 ore: ER)
Terbutalină	Nu	Inh. (DPI), Injectabil, Oral (cp)	
Beta-2 agoniști cu durată lungă de acțiune (BADLA)			
Arformoterol	Nu	Inh. (DPI), Neb.	12 ore
Formoterol	Da	Inh. (DPI) 12 µg × 2/zi, maxim 48 µg/zi.	12 ore
Indacaterol	Da	Inh. (DPI) 75-300 µg/zi	24 ore
Olodaterol	Da	Inh. (SMI) 5 µg/zi	24 ore
Salmeterol	Da	Inh. (MDI, DPI) 50 µg × 2/zi	12 ore
ANTICOLINERGICE (ANTIMUSCARINICE)			
Anticolinergice cu durată scurtă de acțiune (ACDSA)			
Ipratropiu (bromură)	Da	Inh. (MDI) 20-40 µg de 3-4 ori/zi Neb. 0,5 mg de 3-4 ori/zi	6-8 ore
Oxitropiu (bromură)	Nu	Inh. (MDI)	7-9 ore
Anticolinergice cu durată lungă de acțiune (ACDLA)			
Aclidiniu (bromură)	Da	Inh. (DPI, MDI): 322 µg × 2/zi	12 ore
Glicopironiu (bromură)	Da	Inh. (DPI): 44 µg/zi	12-24 ore
Tiotropiu	Da	Inh. (DPI, SMI, MDI): DPI 18 µg/zi; SMI 2,5-5 µg/zi	24 ore
Umeclidină	Da	Inh. (DPI). Disp. în Ro. în terapie combinată.	24 ore
Revefenacină	Nu	Neb.	24 ore
CORTICOSTEROIZI INHALATORI (CSI) **(în BPOC se folosesc doar în terapie combinată – vezi Tabelul 10)**			
METILXANTINE			
Aminofilină	Da	Oral: 10-15 mg/kg, fracționat în 2-4 prize. Soluție injectabilă: cu precauție, posologie adaptată în funcție de situație.	Variabil, până la 24 de ore
Teofilină (sr)	Da	Oral (cp 350 mg): 350 mg × 2/zi.	
INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ-4			
Roflumilast	Da	Oral (cp 500 µg): 250 µg/zi o lună, apoi 500 µg/zi	24 ore
Agenți mucolitici și antioxidanți			
Erdosteină	Da	Oral (cps 300 mg, sau pulbere pt suspensie orală 225 mg): 300 mg de 2-3 ori/zi	12 ore
Carbocisteină	Da	Oral (sirop 250 mg/5 ml): 750 mg × 3/zi	
N-acetilcisteină	Da	Oral (cp/pulbere pt solutie orală): 200 mg × 3/zi Oral (cp efervescent): 600 mg/zi Injectabil: 300 mg o dată sau de 2 ori/zi Neb.: 300 mg o dată sau de 2 ori/zi	

Legenda: Disp. Ro. = Disponibilitate în România, Inh = inhalator, Neb. = nebulizare, cp = comprimat, µg = micrograme (milicentigrame), s.c. = subcutanat, i.m. = intramuscular, i.v. = intravenos, ER = „extended release" (eliberare prelungită).

caracteristicile pacientului, severitatea sindromului obstructiv, istoricul exacerbărilor și răspunsul la tratamentul anterior (dacă pacientul a avut tratament). Este deosebit de importantă verificarea tehnicii de inhalare a medicamentelor și aderența la tratament, acestea fiind deseori motivul răspunsului terapeutic slab. Terapia inhalatorie combinată într-un singur dispozitiv este mai eficientă decât folosirea mai multor inhalatoare. De asemenea, în alegerea tipului de inhalator prescris trebuie să se ia în considerare costul

TABELUL 10. Medicația inhalatorie combinată utilizată în BPOC stabilă[1]

Substanțe active	Disp. Ro.[15]	Administrare[3,15]	Durata de acțiune
COMBINAȚIE DE BADSA + ACDSA			
Fenoterol/ipratropiu	Nu	Inh. (SMI), Neb.	6-8 ore
Ipratropiu/salbutamol (sol. 0,5/2,5 mg)	Da	Inh. (SMI, MDI) Neb. 1 fi de 2-3 ori/zi	6-8 ore
COMBINAȚIE DE BADLA + ACDLA			
Formoterol/aclidiniu	Nu	Inh. (DPI)	12 ore
Formoterol/glicopironiu (5/7,2 μg)	Da	Inh. (MDI): 2 pufuri × 2/zi	12 ore
Indacaterol/glicopironiu (85/43 μg)	Da	Inh. (DPI): 1 cps inh./zi	12-24 ore
Vilanterol/umeclidiniu	Nu	Inh. (DPI)	24 ore
Olodaterol/tiotropiu (2,5/2,5 μg)	Da	Inh. (SMI): 2 pufuri/zi	24 ore
COMBINAȚIE DE BADLA + CSI			
Formoterol/beclometazonă (6/100 μg, 6/200 μg)	Da	Inh.(MDI, DPI): 1-2 pufuri × 2/zi	12 ore
Formoterol/budesonidă (2,25/80 μg, 4,5/160 μg, 9/320 μg)	Da	Inh. (MDI, DPI): 1-2 pufuri × 2/zi, maxim 9/320 μg/zi	12 ore
Formoterol/mometazonă	Nu	Inh. (MDI)	12 ore
Salmeterol/fluticazonă propionat (25/50 mcg, 25/125 μg, 25/250 μg, 50/100 μg, 50/250 μg, 50/500 μg)	Da	Inh. (MDI, DPI): 1-2 pufuri × 2/zi	12 ore
Vilanterol/fluticazonă furoat	Nu	Inh. (DPI)	24 ore
TRIPLA TERAPIE **COMBINAȚIE DE BADLA + ACDLA +CSI**			
Fluticazonă/umeclidiniumvilanterol (92/55/22 μg)	Da	Inh. (DPI): 1 puf/zi	24 ore
Beclometazonă/formoterol/glicopironiu (87/5/9 μg, 88/5/9 μg)	Da	Inh. (MDI, DPI): 2 pufuri × 2/zi	12 ore
Budesonidă/formoterol/glicopirolat (160/5/7,2 μg)	Da	Inh. (MDI) 2 pufuri × 2/zi	12 ore

Legenda. Disp. Ro = disponibilitate în România, Inh. = inhalator, Neb. = nebulizare.

și posibilitățile materiale ale pacientului, precum și capacitatea pacientului de a folosi corect dispozitivul:

- Inhalatoarele cu pudră uscată (DPI = „dry powder inhalers“): necesită efectuarea unei inspirații puternice și profunde.
- Inhalatoarele cu dozator (MDI = „metered dosed inhalers“), precum și cele cu pulberi fine (SMI = „soft mist inhalers“) necesită coordonarea precisă între activarea inhalatorului și respirație. Inspirația trebuie efectuată lent și profund. La aceste aparate se pot adăuga camere de inhalare (*spacer*-e).
- Dacă pacientul nu poate folosi niciun dispozitiv în mod eficient, se pot lua în considerare aparatele de nebulizare[1].

1. Recomandări generale:

- Încurajarea și asistarea în vederea renunțării la fumat (este esențială).
- Încurajarea unei diete sănătoase. Pentru cazurile de BPOC severă, în care pacienții prezintă scădere ponderală semnificativă și malnutriție, se poate oferi suport nutrițional (sfat nutrițional / suplimente alimentare cu produse bogate în proteine).
- Igiena somnului.
- Încurajarea exercițiului fizic sau includerea într-un program de reabilitare pulmonară.
- Acordarea de îngrijiri paliative în stadiile finale[1].

2. Tratamentul farmacologic:

La baza tratamentului farmacologic al BPOC se află medicația bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie. Beneficiile clasei sunt:

- Creșterea VEMS;
- Ameliorarea sau prevenirea simptomelor și creșterea toleranței la efort;
- Îmbunătățirea funcției pulmonare și reducerea ratei de exacerbări[1].

Clasele de medicamente utilizate în tratamentul BPOC stabile și reprezentanții lor sunt sumarizate în

Tabelul 9. Dozele și modul de administrare (pentru adulți) sunt detaliate doar pentru produsele disponibile în România. În Tabelul 10 se regăsesc variantele disponibile de terapie inhalatorie combinată în același dispozitiv.

- **Beta-2 agoniștii (agoniștii beta-2 adrenergici)**

Mecanism de acțiune: beta-2 agoniștii realizează bronhodilatație prin relaxarea musculaturii netede de la nivel bronșic, secundară stimulării receptorilor beta-2 adrenergici și antagonizării bronhoconstricției[1].

Tipuri de beta-2 agoniști:

- Beta-2 agoniști cu durată lungă de acțiune (BADSA): efectul durează 4-6 ore;
- Beta-2 agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADLA): efectul durează minimum 12 ore.

Indicații terapeutice:

- au rol central în tratamentul BPOC, cu indicație de clasă A;
- se pot iniția indiferent de severitatea BPOC, pornind de la formele ușoare la cele severe;
- în general nu se încurajează utilizarea foarte frecventă a BADSA, ci se preferă introducerea unui BADLA sau adaptarea schemei de tratament deja existente, pentru controlul mai bun al simptomelor;
- BADSA: utilizați în exacerbări sau pentru ameliorarea rapidă a dispneei, se pot recomanda cu administrare la nevoie pacienților cu BPOC cu forme ușoare ce au dispnee ocazională;
- BADLA: utilizați ca terapie de fond[1].

Căi de administrare:

- Inhalatorie
- Nebulizare
- Injectabilă - rareori
- Orală - rareori[1].

Reacții adverse:

- tahicardie sinusală;
- tremor somatic;
- hipopotasemie (mai ales dacă pacientul se află și în tratament cu diuretic tiazidic)[1].

Atenție! S-a observat o ușoară scădere a PaO_2 după administrarea beta-2 agoniștilor, însă nu se cunoaște încă implicația clinică a acestui efect[1].

- **Anticolinergicele (antimuscarinicele)**

Mecanism de acțiune: anticolinergicele produc bronhodilatație prin blocarea receptorului muscarinic (M3) exprimat la nivelul fibrelor musculare netede din căile aeriene. Blocarea receptorului M3 blochează transmiterea acetilcolinei și astfel blochează efectul parasimpatic al acesteia asupra căilor aeriene. Unele anticolinergice (ipratropium, oxitropium) blochează suplimentar și receptorul muscarinic M2, ce poate determina bronhoconstricție indusă vagal[1].

Tipuri de anticolinergice:

- Anticolinergice cu durată scurtă de acțiune (ACDSA).
- Anticolinergice cu durată lungă de acțiune (ACDLA).

Indicații terapeutice:

- Au rol central în tratamentul de fond al BPOC.
- Se pare că ACDLA (de exemplu, tiotropiul) au un efect mai bun asupra ratei de exacerbări, comparativ cu BADLA, de unde se poate deduce că pot fi preferate în cazul pacienților cu BPOC cu exacerbări frecvente.
- Tiotropiul crește eficiența reabilitării pulmonare și toleranța la efort[1].

Căi de administrare: inhalatorie și prin nebulizare.

Reacții adverse (sunt rare și non-severe):

- uscăciunea mucoasei bucale;
- gust metalic sau amar la utilizarea ipratropiului;
- precipitarea atacului de glaucom (descris doar la pacienții ce foloseau anticolinergice în nebulizare, probabil secundar contactului local);
- s-a observat o ușoară creștere a riscului cardiovascular în cazul utilizării prelungite a bromurii de ipratropiu, însă nu și în cazul tiotropiului[1].

- **Metilxantinele**

Mecanism de actiune: sunt inhibitori neselectivi ai fosfodiesterazei și au efect bronhodilatator și antiinflamator la nivel bronhopulmonar, prin diverse mecanisme[1].

Tipuri:

- teofilina (cea mai folosită);
- aminofilina.

Indicații terapeutice: indicație limitată, de linia a III-a, se recomandă doar pacienților neresponsivi la alte clase[1].

Căi de administrare:

- *per os*: teofilina și aminofilina;
- intravenos: aminofilina.

Atenționări:

- metilxantinele au un indice terapeutic îngust (o diferență mică între concentrația sangvină terapeutică și cea toxică);
- la administrarea de lungă durată se recomandă evaluarea concentrației plasmatice (inițial și la 3 luni);
- teofilina este metabolizată de citocromul P450;
- toxicitatea este dependentă de doză;
- concentrația terapeutică: 8-12 mg/l;
- concentrația toxică: >20 mg/l;

TABELUL 11. Factorii decizionali pentru asocierea corticoterapiei inhalatorii în BPOC stabilă[1]

Factori puternici în favoarea corticoterapiei inhalatorii	Istoric de exacerbări cu necesitatea spitalizării sub terapie bronhodilatatoare optimă
	Două sau mai multe exacerbări moderate pe an
	Eozinofilie >300 celule/µl
	Istoric de astm sau astm asociat
Factori în favoarea corticoterapiei inhalatorii	Mai mult de o exacerbare moderată pe an
	Eozinofilie 100-300 celule/µl
Factori împotriva corticoterapiei inhalatorii	Pneumonii frecvente
	Eozinofilie <100 celule/µl
	Istoric de infecție cu micobacterii

- metilxantinele au numeroase interacțiuni medicamentoase (de exemplu, cu eritromicina, alopurinolul, ciprofloxacina etc.)[1].

Reacții adverse (toxicitatea este dependentă de doză!):
- tahicardie;
- aritmii cardiace;
- stimularea sistemului nervos central;
- tremor;
- convulsii;
- cefalee;
- creșterea secreției gastrice de acid clorhidric și pepsină[1].

- **Corticosteroizii inhalatori**

În managementul BPOC stabil se folosesc doar corticosteroizi cu administrare inhalatorie și doar în asociere cu bronhodilatatoare inhalatorii (vezi Tabelul 10). Administrarea sistemică (oral sau injectabil) rămâne parte din managementului exacerbărilor[1].

Indicații terapeutice:
- BPOC forme de la moderate la foarte severe care asociază exacerbări frecvente.
- La pacienții cu astm asociat.
- Se preferă tripla terapie (BADLA + ACDLA + CSI), comparativ cu dubla terapie (BADLA + CTI).

Eozinofilia sangvină este un biomarker care prezice magnitudinea răspunsului la terapie și este folosită în evaluarea pacientului și luarea deciziei de a asocia sau nu terapie inhalatorie cu corticosteroizi la un pacient cu BPOC. Un număr crescut de eozinofile sangvine se asociează cu un răspuns mai bun la tratament, comparativ cu un număr normal de eozinofile[1]. În Tabelul 11 se regăsesc factorii care pot modula decizia de asociere a corticoterapiei inhalatorii la pacientul cu BPOC stabilă.

Atenționări:
- Corticosteroizii inhalatori cresc riscul de pneumonie, mai ales în BPOC severă.
- Au un efect mai scăzut la marii fumători.
- Nu se utilizează în monoterapie, ci doar în terapie combinată.
- În ceea ce privește sevrajul de corticoterapia inhalatorie, datele sunt neclare, echivoce[1].

Căi de administrare:
- Inhalatorie în managementul BPOC stabile.
- Administrarea orală nu este utilizată în managementul BPOC stabile (ci doar în exacerbări), deoarece riscul și efectele adverse depășesc posibilele beneficii.
- Se recomandă clătirea gurii cu apă căldută după fiecare administrare[1].

Reacții adverse:
- Candidoză orală;
- Disfonie;
- Echimoze tegumentare;
- Pneumonia – factorii de risc suplimentari pentru pneumonie la pacientul cu BPOC sunt:
  - Fumatul activ;
  - Vârsta >55 de ani;
  - Indicele de masă corporală (IMC) <25,5 kg/m^2;
  - Istoricul de pneumonii;
  - Obstrucția severă;
  - Eozinofilia <2% (independent de utilizarea corticosteroizilor inhalatori).
- Reacțiile adverse sistemice, precum diabetul zaharat, cataracta, osteoporoza sau riscul crescut de infecții cu micobacterii, reacții cunoscute în cazul administrării corticoterapiei sistemice, au fost asociate și cu corticoterapia inhalatorie, dar studiile au un nivel de dovezi redus (cum ar fi studii observaționale). În lipsa unor dovezi puternice, acestea nu se pot asocia cu certitudine[1].

- **Inhibitorii fosfodiesterazei 4**

Mecanism de acțiune: au efect antiinflamator prin inhibarea degradării intracelulare de AMP ciclic. Nu au efect bronhodilatator[1].

Reprezentant: Roflumilast.

Indicații terapeutice: BPOC severă și foarte severă cu istoric de exacerbări, necontrolată sub tratamentul inhalator cu bronhodilatatoare de lungă durată, în asociere sau nu cu corticoterapia inhalatorie[1].

Cale de administrare: orală.

Atenționări:
- Se folosesc cu precauție în cazul pacienților cu depresie.
- Sunt de evitat în cazul pacienților subponderali.
- Se recomandă monitorizarea greutății corporale pe parcursul tratamentului[1].

Reacții adverse:
- Gastrointestinale (diaree, greață, inapetență, durere abdominală, scădere ponderală);
- Tulburări de somn;
- Cefalee;
- Reacțiile apar precoce după inițierea tratamentului și se pare că diminuează în timp dacă se continuă tratamentul, însă au condus la rate crescute de retragere din studiile clinice[1].

- **Antibioterapia**

În afara tratamentului exacerbărilor, antibioterapia poate fi utilizată și în BPOC stabilă, ca măsură de profilaxie secundară, pentru reducerea exacerbărilor, la pacienții cu risc crescut de exacerbări[1].

Se pot utiliza:
- Azitromicină 250 mg/zi sau 500 mg de 3 ori pe săptămână.
- Eritromicină 250 mg de 2 ori pe zi.
- Durata administrării: un an. Nu există date pentru continuarea terapiei peste un an[1].

Atenționări – Azitromicina se asociază cu:
- Creșterea incidenței rezistenței bacteriene;
- Prelungirea intervalului QTc;
- Alterarea auzului[1].

- **Mucoliticele și antioxidanții**

Este posibil să reducă exacerbările și să amelioreze starea generală, însă datele sunt insuficiente pentru a se elabora indicații precise de utilizare a acestora[1].

Se pot utiliza:
- Carbocisteină, N-acetilcisteină: la pacienții fără corticoterapie inhalatorie;
- Erdosteină: cu efect pe exacerbările moderate, indiferent de utilizarea corticoterapiei inhalatorii[1].

3. Tratamentul non-farmacologic

- **Oxigenoterapia de lungă durată**

Criteriile pentru prescrierea oxigenoterapiei de lungă durată la pacientul cu BPOC stabilă:

1. $PaO_2 \leq 55$ mm Hg sau saturația oxigenului (SaO_2) <88% în aerul ambiant, în repaus;

sau

2. $PaO_2 > 55$ mm Hg și <60 mm Hg sau $SaO_2 = 88\%$, la care pacientul asociază elemente sugestive pentru cordul pulmonar cronic:

- Edeme gambiere;
- Policitemie (hematocritul >55%)[1].

Titrarea oxigenoterapiei: se adaptează fluxul de oxigen pentru obținerea unei $SaO_2 \geq 90\%$.

Atenție! La pacienții ce asociază hipercapnie cronică, titrarea oxigenoterapiei se face cu o țintă a SaO_2 mai scăzută, de 88-92%, deoarece acești pacienți prezintă un risc de dezvoltare a hipercapniei induse de hiperoxigenare. Cauzele acestui fenomen sunt efectul Haldane, alterarea raportului ventilație/perfuzie (prin contracararea vasocontricției induse de hipoxemie a zonelor neventilate) și modificările de ventilație[16].

După prescriere, este necesară reevaluarea pacientului în 60-90 de zile, pentru a se determina dacă oxigenoterapia este eficientă și dacă este sau nu este nevoie de prelungirea acesteia[1].

- **Ventilația noninvazivă (VNI)**

Utilizarea VNI se poate lua în considerare la pacienții cu BPOC forme foarte severe, însă datele sunt limitate. În prezent, VNI nu are indicație certă în managementul pacientului cu BPOC stabilă[1]. Pacienții cu BPOC care asociază însă și sindrom de apnee în somn au indicație certă pentru VNI cu presiune pozitivă continuă (VNI-CPAP)[1].

- **Tratamentul intervențional și chirurgical**

La pacienții cu BPOC severă se pot lua în discuție intervențiile pentru reducerea volumului pulmonar[1].

Intervenții bronhoscopice:
- Valve endobronșice unidirecționale,
- Bobine pulmonare,
- Ablația termică sau cu vapori[1].

Intervenții chirurgicale:
- Bulectomia;
- Rezecția pulmonară;
- Transplantul pulmonar[1].

În cele ce urmează se vor prezenta algoritmii de tratament la pacientul cu BPOC stabilă, în funcție de stadializarea GOLD și conform ghidului GOLD din 2023[1]. Inițierea tratamentului la un pacient diagnosticat cu BPOC se face în funcție de clasificarea GOLD, conform Tabelului 12[1].

După inițierea tratamentului, la vizitele de monitorizare se vor evalua gradul dispneei și istoricul

TABELUL 12. Inițierea tratamentului la pacientul cu BPOC în funcție de grupa GOLD[1]

GRUPA E	
BADLA + ACDLA sau **BADLA + ACDLA + corticoterapie inhalatorie** (daca are indicație pentru corticoterapia inhalatorie – vezi Tabelul 11)	
GRUPA A	**GRUPA B**
Un bronhodilatator (poate fi și de scurtă durată)	**BADLA + ACDLA**

exacerbărilor, în funcție de care se va adapta tratamentul. Adaptarea tratamentului după inițiere nu mai depinde de clasificarea GOLD, ci de problema principală a pacientului (dispneea sau frecvența exacerbărilor)[1].

Dacă pacientul a avut un răspuns satisfăcător la tratament, se menține schema inițială[1].

Dacă pacientul nu a răspuns corespunzător la tratament:

- Se verifică aderența la tratament.
- Se verifică tehnica de inhalare și se poate lua în considerare schimbarea moleculelor sau a dispozitivului inhalator.
- Se iau în considerare comorbiditățile asociate și posibilele decompensări ale acestora.
- Se determină problema principală a pacientului (dispneea sau frecvența exacerbărilor) și se urmează algoritmul din Fig. 1, dacă predomină dispneea, sau algoritmul din Fig. 2, dacă predomină exacerbările. Dacă sunt prezente ambele probleme, se va urmări algoritmul prezentat pentru exacerbări din Fig. 2[1].

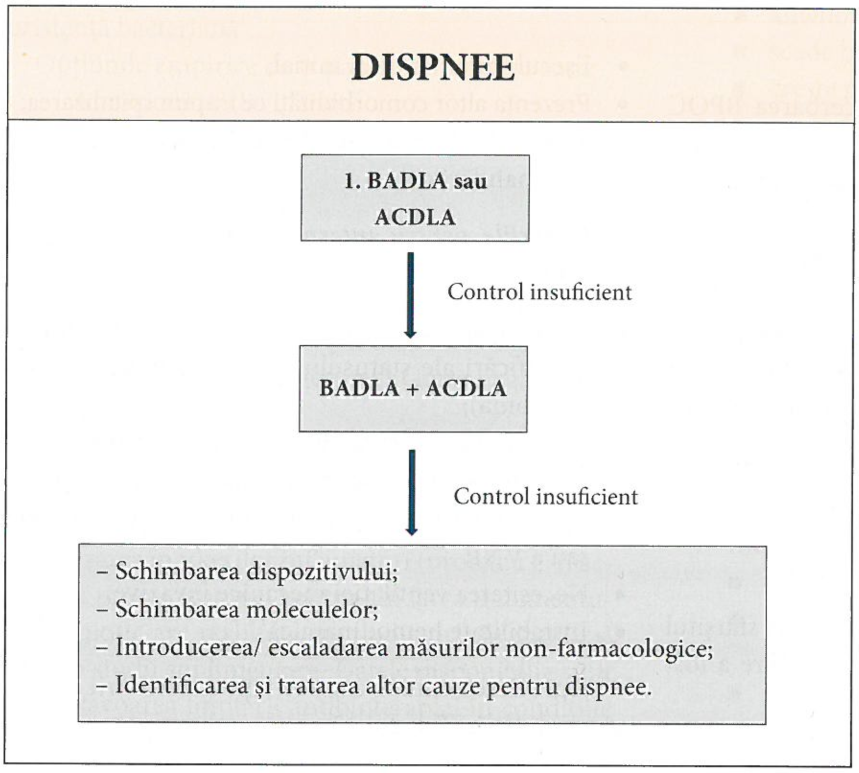

DISPNEE
1. BADLA sau ACDLA
Control insuficient
BADLA + ACDLA
Control insuficient
- Schimbarea dispozitivului;
- Schimbarea moleculelor;
- Introducerea/ escaladarea măsurilor non-farmacologice;
- Identificarea și tratarea altor cauze pentru dispnee.

FIGURA 1. Algoritmul de ajustare a tratamentului la pacientul cu BPOC în cazul predominanței dispneei[1].

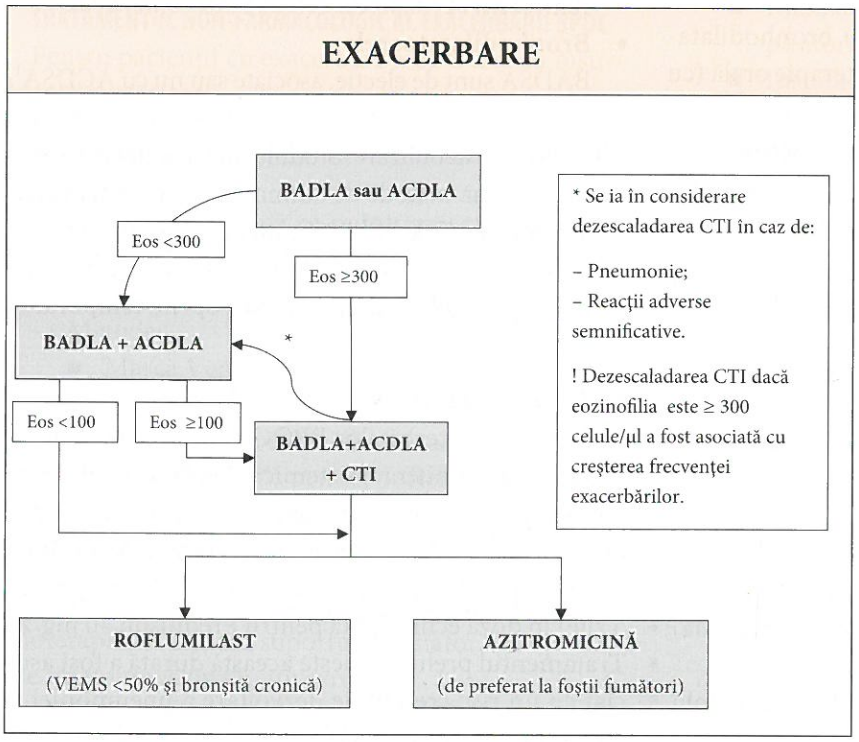

EXACERBARE
BADLA sau ACDLA
Eos <300
Eos ≥300
BADLA + ACDLA
*
Eos <100
Eos ≥100
BADLA+ACDLA + CTI
* Se ia în considerare dezescaladarea CTI în caz de:
- Pneumonie;
- Reacții adverse semnificative.
! Dezescaladarea CTI dacă eozinofilia este ≥ 300 celule/μl a fost asociată cu creșterea frecvenței exacerbărilor.
ROFLUMILAST
(VEMS <50% și bronșită cronică)
AZITROMICINĂ
(de preferat la foștii fumători)

FIGURA 2. Algoritmul de ajustare a tratamentului la pacientul cu BPOC în cazul predominanței exacerbărilor[1].

Legenda. CTI – corticoterapie inhalatorie; Eos = eozinofilie sangvină (exprimată în număr de celule/μl).

TABELUL 13. Aprecierea clinică a severității exacerbării BPOC[1]

Fără insuficiență respiratorie	**Cu insuficiență respiratorie**	**Insuficiență respiratorie cu potențial letal**
FR ≤24/min.; AV <95/min.	FR >24/min.	FR >24/min.
Fără utilizarea musculaturii accesorii	Utilizează musculatura accesorie	Utilizează musculatura accesorie
Fără modificări ale statusului mintal	Fără modificări ale statusului mintal	Modificări acute ale statusului mintal
Hipoxemie ameliorată cu O_2 administrat pe mască Venturi cu FiO_2 = 24-35%	Hipoxemie ameliorată cu O_2 administrat pe mască Venturi cu FiO_2 >35%	Hipoxemie neameliorată cu O_2 administrat pe mască Venturi sau necesar FiO_2 >40%
Fără hipercapnie	Hipercapnie: $paCO_2$ = 50-60 mm Hg	Hipercapnie: $paCO_2$ >60 mm Hg sau prezența acidozei respiratorii

Legenda. FR – frecvența respiratorie; AV – alura ventriculară; FiO_2 – fracția inspirată a oxigenului; $paCO_2$ – presiunea parțială a dioxidului de carbon.

III. Tratamentul exacerbărilor BPOC

Definiția exacerbării BPOC: Exacerbarea BPOC este caracterizată de agravarea dispneei și/sau a tusei, precum și de creșterea purulenței sau a volumului de spută în ultimele 14 zile[1].

Pacienții cu BPOC au frecvent comorbidități care se pot decompensa, așadar este necesar diagnosticul diferențial atent pentru a stabili cu certitudine diagnosticul de exacerbare BPOC. Cele mai importante diagnostice diferențiale de luat în considerare în fața unui pacient suspect de exacerbare BPOC sunt:

- Tromboembolia pulmonară;
- Pneumonia;
- Acutizarea cordului pulmonar cronic[1].

Clasificarea exacerbărilor: se stabilește la sfârșitul evenimentului, în funcție de tratamentul care a fost necesar pentru obținerea rezoluției:

- Exacerbare ușoară – tratată doar cu bronhodilatatoare de scurtă durată.
- Exacerbare moderată – tratată cu bronhodilatatoare de scurtă durată și cu corticoterapie orală (cu sau fără asocierea antibioterapiei).
- Exacerbare severă – cu necesar de spitalizare sau prezentare la spital în regim de urgență, precum și cu asocierea insuficienței respiratorii acute[1].

Cauzele frecvente (triggere) pentru exacerbările BPOC sunt:

- infecțiile virale;
- infecțiile bacteriene;
- factorii ambientali (poluarea atmosferică, expunerea la căldură excesivă)[1].

Criteriile pentru spitalizare:

- Simptome severe (dispnee de repaus, frecvență respiratorie mare, hipoxemie, confuzie, amețeală);
- Insuficiența respiratorie acută;
- Apariția unor elemente clinice noi (de exemplu, cianoză, edeme periferice);
- Eșecul tratamentului inițial;
- Prezența altor comorbidități ce impun spitalizarea;
- Suportul insuficient la domiciliu pentru urmarea recomandărilor[1].

Criteriile pentru internare în secția de terapie intensivă:

- Dispnee severă neresponsivă la tratamentul inițial;
- Modificări ale statusului mintal (confuzie, letargie, comă);
- Hipoxemie persistentă sau în agravare (PaO_2 <40 mm Hg) ori acidoză respiratorie severă sau agravată (pH-ul <7,25), în ciuda oxigenoterapiei sau a VNI;
- Necesitatea ventilației mecanice invazive;
- Instabilitate hemodinamică[1].

Aprecierea clinică a severității exacerbării BPOC se regăsește în Tabelul 13.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL EXACERBĂRII BPOC

- **Bronhodilatatoarele**

BADSA sunt de elecție, asociate sau nu cu ACDSA[1]. Acestea se pot administra fie cu ajutorul dispozitivelor MDI, fie prin nebulizare. Studiile nu au arătat diferențe între cele două metode de administrare, însă nebulizarea este mai facil de utilizat în cazul pacienților severi[1].

Bronhodilatatoarele de lungă durată pot fi continuate pe perioada exacerbării, sau oprite temporar și reluate ulterior[1].

- **Corticoterapia**

În cazul exacerbărilor BPOC se utilizează corticoterapia cu administrare sistemică. Aceasta ameliorează VEMS, ameliorează oxigenarea și scurtează timpul de recuperare și spitalizare[1]. Se recomandă administrarea corticoterapiei pe o durată scurtă (maximum 5 zile) în doză echivalentă pentru Prednison 40 mg/zi. Tratamentul prelungit peste această durată a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a pneumoniei și cu o mortalitate mai mare[1].

- **Antibioterapia**

Deși frecvent utilizată în practică, necesitatea antibioterapiei în exacerbările BPOC rămâne un subiect controversat. Pentru inițierea antibioterapiei într-o exacerbare a BPOC se recomandă utilizarea criteriilor clinice sugestive pentru o infecție bacteriană:

- Creșterea purulenței sputei;
- Creșterea volumului sputei;
- Agravarea dispneei[1].

De asemenea, antibioterapia este utilizată în toate cazurile de exacerbare severă cu nevoia de suport ventilator (VNI sau ventilație invazivă)[1]. Alegerea antibioticului trebuie să ia în considerare și tiparul local de rezistență bacteriană[1].

Opțiunile empirice de tratament antibiotic sunt:

- Amoxicilina/clavulanat;
- Macrolidele;
- Tetraciclina;
- Fluorochinolonele.

Pacienților cu exacerbări frecvente și cure repetate de antibioterapie li se recomandă efectuarea culturii din spută, deoarece aceștia au risc de infecție cu germeni rezistenți sau cu germeni Gram negativi (de exemplu, *Pseudomonas*)[1].

Durata recomandată a antibioterapiei este de 5-7 zile, sau de maximum 5 zile pentru pacienții tratați în ambulatoriu[1].

Utilizarea markerilor inflamatori (proteina C reactivă) și a procalcitoninei pentru ghidarea tratamentului antibiotic are rezultate contradictorii în studii, și necesită studii suplimentare. Datele disponibilie sunt însă în favoarea limitării antibioterapiei în condițiile proteinei C reactive în limite normale[1].

TRATAMENTUL NON-FARMACOLOGIC AL EXACERBĂRII BPOC

Pentru pacienții cu exacerbare a BPOC și cu insuficiență respiratorie, este nevoie de asigurarea suportului respirator.

- **Oxigenoterapia**:
  - este prima metodă ce se inițiază, cu recomandarea menținerii SaO_2 între 88 și 92% și cu monitorizarea gazometriei arteriale[1].
  - Metode:
    - Mască Venturi sau canule nazale (se preferă masca Venturi);
    - Oxigenoterapia cu flux înalt („high-flow nasal therapy") pentru pacienții cu necesar mare de FiO_2 – se pot administra până la 60 l/min.

La pacienții care nu răspund corespunzător la oxigenoterapie, se inițiază suportul ventilator, care poate fi de tip noninvaziv sau invaziv.

- **Ventilația noninvazivă (VNI)**:
  - este de de elecție, în lipsa contraindicațiilor;
  - indicațiile pentru inițierea VNI:
    - Acidoza respiratorie ($PaCO_2 \geq 60$ mm Hg și pH-ul arterial $\leq 7,35$);
    - Dispneea severă cu semne clinice sugestive de epuizare a musculaturii respiratorii, cu travaliul respirator accentuat (utilizarea musculaturii accesorii, mișcarea paradoxală a abdomenului, retracția spațiilor intercostale);
    - Hipoxemia persistentă, în ciuda suplimentării cu oxigen[1].
  - efectele VNI asupra exacerbărilor BPOC:
    - ameliorează oxigenarea;
    - scade hipercapnia;
    - crește pH-ul sangvin;
    - scade severitatea dispneei;
    - ameliorează travaliul respirator;
    - scade durata spitalizării;
    - scade rata necesarului de ventilație invazivă și a mortalității[1].
  - după inițiere, VNI poate fi sistată dacă pacientul se ameliorează din punct de vedere clinic și dacă tolerează satisfăcător 4 ore de respirație neasistată[1].

- **Suportul ventilator invaziv (intubația oro-traheală cu ventilație mecanică)**
  - Indicațiile pentru ventilația mecanică invazivă:
    - Eșecul VNI sau intoleranța VNI;
    - Statusul post-stop respirator sau post-stop cardiac;
    - Starea de conștiență alterată sau agitația psihomotorie necontrolată prin sedare;
    - Aspirația masivă sau vărsăturile persistente;
    - Imposibilitatea îndepărtării secrețiilor respiratorii;
    - Instabilitatea hemodinamică severă – fără răspuns la umplerea volemică sau la substanțele vasoactive;
    - Aritmiile ventriculare sau supraventriculare severe[1].
  - este o metodă de suport respirator cu numeroase riscuri:
    - de pneumonie asociată ventilatorului;
    - de barotraumă;
    - de volutraumă;
    - de traheotomie și de necesitatea ventilației prelungite[1].

Alte măsuri care trebuie vizate pe parcursul spitalizării pentru excerbarea BPOC:

- tratarea comorbidităților;
- echilibrarea hidro-electrolitică;
- tratamentul anticoagulant profilactic pe perioada spitalizării[1].

După depășirea episodului acut se recomandă reevaluarea la o lună și la 3 luni, cu aplicarea chestionarelor pentru evaluarea severității dispneei și efectuarea spirometriei[1].

Evoluție. Complicații

BPOC evoluează cu perioade de stabilitate ce alternează cu episoade de exacerbări. Exacerbările BPOC au un impact semnificativ asupra:

- stării de sănătate a pacientului;
- declinului funcțional pulmonar;
- prognosticului[1].

Cel mai bun predictor în ceea ce privește riscul de exacerbări frecvente (adică două sau mai multe exacerbări pe an) este istoricul de exacerbări[1]. Dispneea și sindromul obstructiv sunt în general progresive și ireversibile, însă declinul funcției pulmonare poate fi încetinit prin intervențiile terapeutice și prin respectarea recomandărilor (mai ales prin stoparea fumatului)[17].

Complicațiile cele mai frecvente ale BPOC sunt:

- Exacerbările BPOC
- Insuficiența respiratorie acută
- Insuficiența respiratorie cronică
- Hipertensiunea pulmonară
- Cordul pulmonar cronic
- Scăderea ponderală
- Infecțiile respiratorii frecvente (bacteriene/virale)
- Neoplasmul pulmonar (nu este clar dacă există un risc de transformare malignă a BPOC sau dacă această asociere se datorează factorilor de risc comuni, cum ar fi fumatul)
- Depresia[17].

Prognosticul și monitorizarea bolii

În ceea ce privește prognosticul pacientului, acesta depinde atât de severitatea BPOC, cât și de patologiile asociate. Acest cumul de patologii, cu complicațiile lor specifice și tratamentul lor particularizat, influențează mortalitatea și evoluția pacienților, uneori independent de severitatea sindromului obstructiv[1]. În plus, prognosticul este ghidat și de aderența pacientului la recomandările generale și de tratament, și mai ales de reușita sevrării de fumat[17].

Predictorii pentru mortalitate sunt:

- Valoarea VEMS
- Toleranța la efort
- Scăderea ponderală
- Hipoxemia[1].

Indicele BODE este un indice compozit care și-a dovedit superioritatea în ceea ce privește determinarea riscului de mortalitate. Acest indice se calculează în funcție de următoarele variabile (Tabelul 14):

- B – „Body mass index“ (indicele de masă corporală);
- O – „Obstruction“ (severitatea sindromului obstructiv prin valoarea VEMS);
- D – „Dyspneea“ (severitatea dispneei evaluată prin scala mMRC);
- E – „Exercise“ (toleranța la efort evaluată prin testul de mers 6 minute)[18].

TABELUL 14. **Scorul BODE[17]**

Inițială	Parametru	Valoarea parametrului	Puncte atribuite
B	IMC	>21	0 puncte
		≤21	1 punct
O	VEMS (% din prezis)	≥65	0 puncte
		50-64	1 punct
		36-49	2 puncte
		≤35	3 puncte
D	Scala mMRC	0-1 puncte	0 puncte
		2 puncte	1 punct
		3 puncte	2 puncte
		4 puncte	3 puncte
E	Testul de mers de 6 minute (metri)	≥350	0 puncte
		250-249	1 punct
		150-249	2 puncte
		≤150	3 puncte

Supraviețuirea estimată la 4 ani scade de la 80% în cazul unui scor BODE de 0-2 puncte, la 18% în cazul unui scor BODE de 7-10 puncte[17].

Intervențiile terapeutice care scad mortalitatea sunt:

- Oprirea fumatului
- Tripla terapie inhalatorie
- Oxigenoterapia de lungă durată (pentru pacienții ce îndeplinesc criteriile)
- Ventilația noninvazivă (pentru pacienții ce îndeplinesc criteriile)
- Reabilitarea pulmonară
- Chirurgia pentru reducerea volumului pulmonar[1].

Pacientul cu BPOC este un pacient cronic care necesită luarea în evidență și monitorizarea atentă. Se recomandă monitorizarea clinico-paraclinică, cu spirometrie anual. În cazul în care simptomele se agravează sau pacientul are BPOC în stadiu avansat, acesta poate fi reevaluat la intervale mai scurte sau la nevoie. După rezoluția unei exacerbări se recomandă reevaluarea la o lună și la 3 luni[1].

DE REȚINUT

- BPOC este o patologie pulmonară eterogenă, caracterizată de simptome respiratorii cronice.
- Simptomele principale sunt dispneea, tusea și producția de spută.
- BPOC se dezvoltă în urma expunerii, o anumită perioadă, a unui pacient cu predispoziție genetică la factori de risc, cel mai important factor de risc fiind fumatul.
- Pentru evaluarea severității dispneei se folosesc chestionarele validate CAT și mMRC.
- Diagnosticul de BPOC se stabilește cu ajutorul spirometriei, cu obiectivarea sindromului obstructiv fără reversibilitate la bronhodilatator (VEMS/CVF <0,7).
- Clasificarea BPOC conform ghidului GOLD se realizează în funcție de valoarea VEMS, severitatea simptomatologiei și numărul de exacerbări pe an și se clasifică în grade spirometrice (1-4) și în grupe (A, B, E).
- Tratamentul BPOC stabile are la bază tratamentul bronhodilatator inhalator.
- Inițierea tratamentului se face în funcție de clasificarea în grupele A, B sau E, iar ajustarea tratamentului se face ulterior, în funcție de simptomul predominant al pacientului (dispneea sau prezența exacerbărilor).
- Pacientul cu BPOC necesită monitorizare periodică.

BIBLIOGRAFIE

1. 2023 GOLD Report – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. GOLD. 2022 [cited 2023, Apr 18]. Available from: https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/.
2. Mihălțan F, Nemeș R, Dărămuș I, Fărcășanu D, Păunescu B. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Romania. *Chest.* 2012;142(4):658A.
3. King Han M, Dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Diagnosis and staging. *UpToDate.* [cited 2023, Apr18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-diagnosis-and-staging
4. Liu Y, Pleasants R, Croft J, Wheaton A, Heidari K, Malarcher A, et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged 45 years with a smoking history. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2015;1409.
5. Silverman EK, Crapo JD, Make BJ. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. McGraw-Hill Education; p. 1990–8.
6. Wise RA. The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression. *The American Journal of Medicine.* 2006;119(10):4–11.
7. MRC Dyspnoea Scale [Internet]. MRC Dyspnoea Scale | Primary Care Respiratory Society. [cited 2023, Apr18]. Available from: https://www.pcrs-uk.org/mrc-dyspnoea-scale
8. Patient site test page English universal [Internet]. Back. [cited 2023, Apr 18]. Available from: https://www.catestonline.org/patient-site-test-page-english.html
9. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):273-282.
10. Staton GW. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Medscape, Sep 01, 2009.
11. Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, Plutinsky M, Volakova E, Popelkova P, et al. The relation between clinical phenotypes, gold groups/stages and mortality in COPD patients – a prospective multicenter study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2021;16:1171–82.
12. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324–335.
13. Tefferi A. Prognosis and treatment of polycythemia vera and secondary polycythemia. *UpToDate.* [cited 2023, Apr20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-polycythemia-vera-and-secondary-polycythemia?search=copd%20phlebotomy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#
14. Deffebach ME, Humphrey L. Screening for lung cancer. *UpToDate.* [cited 2023, Apr20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-lung-cancer?search=pulmonary%20cancer%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~74&usage_type=default&display_rank=1#H29
15. ANMDM. Nomenclator Medicamente ANM [Internet]. An: 2023. Disponibil la: https://nomenclator.anm.ro/medicamente.

16. Abdo WF, Heunks LMA. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: Myths and facts. *Critical Care.* 2012;16(5):323.
17. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Updated 2022, Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/
18. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12.

Capitolul 2
Pneumoniile

PNEUMONIILE COMUNITARE

Mihaela Mocan

Definiție

Pneumonia comunitară (PC) este definită drept inflamația acută a parenchimului pulmonar, determinată de infecția cu germeni dobândiți în comunitate, la pacienți care nu au fost spitalizați recent (în ultimele 30 de zile) sau care nu au avut contacte repetate cu sistemul de îngrijiri medicale (instituționalizare în sanatorii sau cămine pentru îngrijirea vârstnicilor). PC se asociază cu o morbi-mortalitate crescută, în special la pacienții vârstnici care au patologii asociate multiple. PC trebuie diferențiată de pneumonia nosocomială, care este o infecție acută a parenchimului pulmonar dobândită în timpul sau în urma spitalizării, și care cuprinde și pneumonia secundară ventilației mecanice. Termenul *pneumonie asociată actului medical* nu mai este utilizat în mod curent, deoarece identifică pacienții cu risc potențial de infecții cu germeni multirezistenți și a dus la utilizarea necorespunzătoare și exagerată a antibioticelor cu spectru larg.

Date epidemiologice

Incidența PC la adulți este estimată la 16-23 cazuri/1 000 indivizi/an și crește odată cu vârsta[1]. În Franța, s-a observat că 400 000 până la 600 000 de cazuri/an au drept primă cauză de deces PC și determină aproximativ o treime din consumul total de antibiotice[1]. În Statele Unite ale Americii (SUA), PC este a șasea cauză de deces[1]. OMS a arătat că, la nivel mondial, PC este responsabilă de până la 4 milioane de decese/an, reprezentând aproximativ 10% din infecțiile căilor respiratorii inferioare[1]. Mortalitatea generală legată de PC ar fi de la 0,004 până la 0,09/1 000 locuitori/an (până la 29/1 000 >85 de ani)[1]. Acești indici de morbiditate sunt mai mari la extremele vieții, la copiii mici și la vârstnici. Pacienții cu forme severe de PC, care îndeplinesc criteriile de spitalizare, au înregistrat o mortalitate de aproximativ 5-10%, comparabilă cu cea cauzată de infarctul miocardic acut[1].

Etiopatogenie

Peste 100 de germeni (bacterii, virusuri, fungi și paraziți) sunt incriminați în etiologia PC. În practică, agentul etiologic este rareori identificat, astfel încât prevalența exactă a agenților etiologici nu este cunoscută, cu toate că mijloacele de identificare a germenilor responsabili de pneumonie au evoluat foarte mult în ultimul deceniu[2]. Principalii agenți patogeni responsabili de PC, conform studiilor clinice efectuate în diferite zone geografice, sunt sintetizați în Tabelul 1.

În era pre-antibioterapie, *Streptococcus pneumoniae* era principala cauză de pneumonie (95% din cazuri)[5]. După introducerea antibioterapiei, frecvența infecției streptococice în SUA a scăzut la 10-15%[6]. În Europa, unde rata de vaccinare antipneumococică este redusă și incidența fumatului rămâne la cote alarmante, *Streptoccoccus pneumoniae* este în continuare responsabil de cele mai multe dintre PC[5]. *Haemophillus influenzae* este frecvent cauză de PC la pacienții vârstnici cu patologie pulmonară asociată (bronhopneumopatie obstructivă cronică). *Mycoplasma* și *Chlamydia pneumoniae* sunt microorganisme care cauzează PC atipică, reprezentând aproximativ 15% din cazurile de PC diagnosticate și tratate în condiții de ambulatoriu[6]. Transmiterea infecției se face prin particule de salivă, de la o persoană la alta, și astfel se înregistrează cazuri în sanatorii cu spitalizare de lungă durată, cămine pentru îngrijirea vârstnicilor, cămine studențești sau cazarme militare. *Legionella pneumophilla* cauzează între 1 și 10% din cazurile de PC. Se transmite prin aerosoli proveniți din aparate de aer condiționat, dușuri, piscine sau fântâni arteziene, fiind mai frecventă la pacienții vârstnici care călătoresc. Stafilococul auriu este responsabil de PC dobândită ca suprainfecție postgripală și, în majoritatea cazurilor, este meticilino-sensibil (MSSA). PC cu stafilococ auriu meticilino-rezistent (MRSA) evoluează cu pneumonie necrozantă asociată cu mortalitate crescută.

TABELUL 1. Agenții patogeni responsabili de PC (adaptat după Jain et al.[3] și Gadsby et al.[4])

Bacterii	Virusuri	Fungi	Paraziți
Streptococcus pneumoniae	Virusurile gripale A și B	*Histoplasma capsulatum*	*Toxocara canis* *Toxocara catis*
Haemophilus influenzae	Rhinovirusul	*Coccidioides immitis*	*Dirofilaria immitis*
Moraxella catarrhalis	Virusul sincițial respirator	*Blastomyces dermatitidis*	*Paragonimus westermani*
Staphylococcus aureus	Virusurile paragripale	*Paracoccidioides braziliensis*	
Mycoplasma pneumoniae	Coronavirusurile	*Pneumocystis jirovecii*	
Chlamydia pneumoniae *Chlamydia psittaci*	Metapneumovirusul uman		
Legionella pneumophila și non-pneumophilla spp	Adenovirusul		
Acinetobacter baumannii	Virusul Epstein-Barr		
Coxiella burneti	Virusul Coxsackie		
Mycobacterium tuberculosis	Hantavirusurile și virusurile herpetice		

Bacteriile Gram-negative, precum *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter spp, Seratia spp, Proteus spp, Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter spp*, sunt identificate mai rar, în special la pacienții cu PC severă, cu necesitate de ventilație invazivă[7].

Virusul gripal este principala cauză de PC la adulți. Alte virusuri incriminate sunt virusul sincițial respirator, virusul paragripal, adenovirusul, rinovirusurile, coronavirusurile si metapneumovirusul uman. Rinovirusurile și coronavirusurile colonizează căile respiratorii superioare, reduc mecanismele de apărare locală și favorizează coinfecțiile sau suprainfecțiile bacteriene de căi respiratorii inferioare, determinând PC care necesită spitalizare. Aproximativ 20% din cazurile de PC spitalizate în perioadele de epidemie de gripă sunt coinfecții virus-bacterie, forme severe de boală care necesită o spitalizare mai lungă[6]. Virusurile gripale pot cauza infecții ale căilor respiratorii superioare, dar și PC, prin afectarea directă a parenchimului pulmonar, la pacienții care prezintă comorbidități, cu risc crescut de a dezvolta complicații[8]:

- Patologie respiratorie cronică: astm bronșic, bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), fibroză chistică.
- Patologie cardiovasculară: boli cardiace congenitale, insuficiență cardiacă congestivă, boală coronariană ischemică.
- Patologie metabolică: diabet zaharat, obezitate morbidă, cu indicele de masă corporală (IMC) >40 kg/m^2.
- Patologie hepatică și renală cronică.
- Patologie neurodegenerativă: paralizie cerebrală, epilepsie, sechele după accident vascular cerebral, distrofie musculară, leziuni ale coloanei vertebrale.
- Imunosupresie înnăscută sau dobândită: infecție cu HIV, SIDA, neoplazii, medicație imunosupresoare.

Infecțiile fungice sunt o cauză neobișnuită de PC la pacienții imunocompetenți și se identifică la pacienții cu deficite imune: neutropenie, terapie imunosupresivă cronică (transplant de organ) sau infecție cu HIV. Fungii izolați mai frecvent au fost *Aspergillus, Cryptococcus* și *Candida.*

Infecțiile mixte (bacterii, virusuri sau fungi) au fost identificate la aproximativ 13% din pacienții spitalizați și se asociază cu probabilitate mai mare de complicații și prognostic nefavorabil.

Microaspirația este cel mai frecvent mecanism prin care microbiota sau alți agenți patogeni pătrund în plămâni. Alte mecanisme, foarte rar incriminate în patogeneza PC, sunt diseminarea hematogenă de la un alt sediu de infecție, răspândirea directă de la un focar pulmonar și macroaspirația. Tractul respirator inferior și alveolele pulmonare nu sunt sterile, ci locuite de o microbiotă locală, alcătuită din microorganisme anaerobe, streptococi microaerofili sau virusuri. Mecanismele de protecție din tractul respirator au rolul de a menține microbiota la un nivel cât mai redus și de a preveni dezvoltarea altor patogeni. Aceste mecanisme de apărare sunt înnăscute/nespecifice și dobândite/specifice. Apariția unei PC indică un defect în mecanismul de protecție, expunerea la un microorganism foarte virulent sau inoculare excesivă. Microorganismele infectante, odată ajunse în tractul respirator inferior, sunt împiedicate să se multiplice de competiția cu microbiota locală și de activitatea macrofagelor alveolare. Mecanismele locale de protecție sunt alterate de fumat și de consumul de alcool,

TABELUL 2. **Factorii favorizanți ai PC și asocierea acestora cu diverse etiologii**[8]

Factori favorizanți	Etiologii posibile
Vârsta >65 de ani	
Boli pulmonare cronice care reduc clearance-ul căilor respiratorii: • BPOC • Fibroza chistică • Bronșiectazii • Obstrucții bronșice • Cancer pulmonar • Episod anterior de pneumonie • Sindromul Kartagener (*situs inversus*, disfuncție ciliară, sinuzită, bronșiectazii)	*Haemophilus influenzae,* *Pseudomonas aeruginosa,* *Legionella spp.,* *Streptococcus pneumoniae,* *Moraxella catarrhalis,* *Chlamydia pneumoniae* *S. aureus*
Condiții care cresc riscul de aspirație: • Accident vascular cerebral • Epilepsie • Alcoolism cronic • Disfagia prin leziuni esofagiene sau tulburări de motilitate esofagiană • Proteze dentare • Instrumentarea tractului respirator (bronhoscopie, intubare)	Anaerobi orali și bacterii Gram-negative enteropatogene
Imunosupresie • Diabet zaharat • Infecție cu HIV • Transplant de organ sau celule hematopoietice • Medicație imunosupresoare	Pentru infecția cu HIV, *S. pneumoniae, Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus,* micobacterii atipice *(Mycobacterium kansasii), Pseudomonas aeruginosa, H. influenzae*
Boli metabolice • Insuficiență renală cronică • Malnutriție • Acidoză	
Factori de mediu/stil de viață • Fumat • Consum de alcool • Consum de opioide • Statut social precar (persoane fără domiciliu, închisoare etc.)	*Streptococcus pneumoniae,* Anaerobi orali, *Klebsiella pneumoniae,* *Acinetobacter sp,* *Mycobacterium tuberculosis*

favorizând multiplicarea germenilor patogeni. Dacă nu reușesc să blocheze multiplicarea patogenilor în parenchimul pulmonar, macrofagele vor produce citokine cu rol în activarea leucocitară și migrarea fagocitelor în spațiul alveolar. Eliberarea de citokine se soldează cu un răspuns inflamator local, care duce la creșterea permeabilității vasculare și facilitează deplasarea neutrofilelor, limfocitelor și proteinelor în spațiul alveolar. Eliberarea de citokine și chemokine și celulele activate alveolare declanșează un răspuns inflamator sistemic, cu rol în creșterea producției de leucocite în măduva hematopoietică, creșterea debitului cardiac și apariția febrei. Răspunsurile inflamatorii locale și sistemice fac parte din reacția fiziologică a organismului de a preveni răspândirea infecției. Un răspuns inflamator sistemic exagerat se asociază cu leziune tisulară și afectare de organ, determinând apariția stării septice. Unele microorganisme și-au dezvoltat mijloace de depășire a mecanismelor de protecție alveolare: *Chlamydia* produce factor ciliostatic, *Mycoplasma* distruge cilii, virusurile gripale reduc viteza mucusului traheal, *Streptococcus pneumoniae* produce proteaze care scindează IgA, inhibă fagocitoza prin intermediul capsulei etc[9].

Principalii factori favorizanți pentru apariția PC și asocierea acestora cu diverși germeni patogeni sunt sintetizați în Tabelul 2.

Tabloul clinic

Anamneza și examenul obiectiv vizează ridicarea suspiciunii clinice de PC, evaluarea severității și a posibilelor complicații, identificarea surselor de expunere și a comorbidităților care vor influența evoluția și prognosticul. Anamneza corectă permite identificarea contextului epidemiologic, important pentru orientarea etiologică. Expunerea la dejecțiile de păsări sau lilieci orientează spre infecția cu *Histoplasma capsulatum*, munca la ferme de păsări poate fi cauza PC cu *Chlamydia psittaci* sau a gripei aviare, munca la ferme de animale sau traiul alături de pisici pot fi responsabile de infecția cu *Coxiella burnetti* (febra Q), iar expunerea la iepuri, de infecția cu *Francisella tularensis*. Călătoriile, în funcție de zona geografică, pot fi orientative pentru un anumit tip de infecție: sud-vestul SUA cu *Hantavirus* și specii de *Coccidioides*, Peninsula Arabică cu *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS), sudul și estul Asiei

TABELUL 3. Criteriile pentru PC severă, conform recomandărilor IDSA/ATS 2007[10]

Criterii minore	Criterii majore
• Alterarea stării de conștiență (dezorientare/confuzie) • TAS ≤90 mm Hg, TAD ≤60 mm Hg, cu necesitatea de resuscitare volemică • FC ≥120/min. • FR ≥30/min. • Hipotermie (≤36 °C) sau febră ≥40 °C • Leucopenie < 4 000/mm^3 • Trombocitopenie <100 000/mm^3 • Leziune acută a rinichiului (uree >42 mg/dl) • Infiltrate pulmonare multilobare • PaO_2/FiO_2 ≤250	Șoc septic, cu necesitatea de suport inotrop Insuficiență respiratorie, cu necesitatea de ventilație mecanică

ATS – *American Thoracic Society*, IDSA – *Infectious Diseases Society of America*,
FC – frecvența cardiacă, FR – frecvența respiratorie, TAD – tensiunea arterială diastolică, TAS – tensiunea arterială sistolică

cu griva aviară AH5N1 și H7N9, *Burkholderia pseudomallei* sau coronavirusuri. Expunerea la aerosolii contaminați în timpul călătoriilor cu avionul sau în timpul croazierelor, la un pacient vârstnic, este orientativă pentru infecția cu specii de *Legionella*[10].

Tabloul clinic clasic este caracterizat de debutul acut cu febră, frisoane, tuse seacă sau productivă, dispnee. Tusea este productivă la adulți și seacă la vârstnici. Dispneea este moderată, de efort. Uneori, se poate asocia durerea toracică, cu caracter pleuritic, adiacentă zonei infectate. Frecvent apar fenomene extrapulmonare:

- digestive: diaree, dureri abdominale, vărsături;
- neurologice: alterarea stării de conștiență (confuzie, obnubilare), cefalee;
- musculare: mialgii;
- cutanate: herpes nazo-labial, erupții cutanate.

La pacienții vârstnici sau cu imunosupresie, tabloul clinic este frust, singurul simptom la debut fiind alterarea stării de conștiență[11].

Examenul obiectiv evidențiază febră, tahipnee, tahicardie, matitate la percuție, raluri crepitante localizate sau raluri bronșice. Măsurarea saturațiilor oxigenului prin pulsoximetrie digitală este foarte importantă pentru stabilirea severității PC. Sindromul pleural se manifestă prin matitate la percuție, care se modifică odată cu poziția, și abolirea murmurului vezicular în aceeași zonă. La inspecție, este importantă identificarea semnelor de severitate, precum utilizarea musculaturii respiratorii accesorii sau cianoza asociată cu tahipneea. Dacă infecția progresează, semnele clinice dominante aparțin stării septice sau insuficienței respiratorii.

Tabloul clinic variază în funcție de etiologie. PC virală are debut progresiv, cu simptome rinofaringiene, murmur vezicular înăsprit la auscultație și absența semnelor de severitate. Microorganismele atipice au un tablou clinic mai puțin zgomotos și sunt legate de focare epidemiologice comunitare cunoscute. Pneumoniile bacteriene au un tablou clinic cu debut brutal și zgomotos, iar în funcție de teren pot să fie asociate cu semne de severitate.

Criteriile clinice de gravitate/severitate care permit încadrarea PC ca fiind severă, conform recomandărilor *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)/ *American Thoracic Society* (ATS) 2007 sunt sintetizate în Tabelul 3. Validarea definiției de PC severă necesită cel puțin un criteriu major sau ≥3 criterii minore.

Investigații paraclinice

Radiografia pulmonară standard, din incidența antero-posterioară și latero-laterală, este suficientă pentru diagnosticul pozitiv al PC la pacienții care necesită spitalizare. Prezența unei opacități sau a unor infiltrate pe radiografia pulmonară standard, la un pacient cu tablou clinic sugestiv pentru PC, este standardul de aur pentru diagnosticul pozitiv. Imaginile radiologice care orientează spre pneumonie sunt o opacitate lobară, infiltrate interstițiale și/sau cavități. Imaginea radiologică poate orienta spre o anumită etiologie a PC (de exemplu, opacitatea lobară orientează spre o infecție bacteriană tipică), dar nu este suficientă pentru a susține diagnosticul etiologic[12]. De asemenea, sunt situații în care radiografia nu este diagnostică pentru PC: la pacienții deshidratați, focare situate retrocardiac etc[13]. Atunci când probabilitatea clinică este mare, în ciuda rezultatului radiologic negativ, fie se vor continua investigațiile imagistice, prin efectuarea unei tomografii computerizate (CT) toracice sau repetarea radiografiei după 24-48 de ore, fie se va iniția terapia antibiotică empirică. Dacă probabilitatea clinică de PC este scăzută, se recomandă continuarea investigațiilor imagistice cu CT sau angio-CT, pentru identificarea diagnosticului alternativ[8].

Alte explorări imagistice

CT toracică caracterizează mai bine pneumonia și complicațiile acesteia decât radiografia standard, cu precădere la pacienții imunodeprimați, cu risc de infecție cu patogeni multirezistenți. Este indicată dacă radiografia este negativă, iar tabloul clinic este foarte sugestiv pentru PC. De asemenea, este utilă pentru excluderea pneumoniei la pacienții cu tablou clinic echivoc și comorbidități.

Ecografia (ultrasonografia) toracică poate fi utilizată pentru diagnosticul pozitiv al PC la pacienții cu forme severe, instabili, în Unitatea de Primiri Urgențe (UPU). Performanța diagnostică variază în funcție de nivelul de experiență al examinatorului. Este indicată atunci când radiografia pulmonară nu aduce informații suficiente pentru susținerea diagnosticului de PC[14].

Explorări biologice

Hemoleucograma cu formula leucocitară, ionograma, ureea, creatinina, aminotransferazele sunt suficiente pentru a permite evaluarea severității PC, a prezenței deshidratării și inițierea terapiei.

Biomarkerii serici precum proteina C reactivă (CRP) și procalcitonina (PCT) sunt utilizați pe scară largă pentru caracterizarea sindromului inflamator și diferențierea pneumoniei bacteriene de cea virală. Însă, studiile au arătat că aceste teste au specificitate si sensibilitate reduse și variabile (40-90%) pentru etiologia bacteriană a PC și nu sunt utile pentru stabilirea deciziei de inițiere a terapiei antibiotice[15]. În schimb, se recomandă utilizarea concentrațiilor scăzute ale PCT (≤0,25 ng/ml sau scăderea cu peste 80% din valorile inițiale) în asociere cu ameliorarea stării clinice, pentru oprirea tratamentului antibiotic la pacienții spitalizați, cu test pozitiv de gripă și fără dovadă de infecție bacteriană (ghidurile ATS & IDSA)[16].

În caz de PC severă însoțită de hipoxemie (scăderea SaO_2 măsurată prin pulsoximetrie digitală), se impune efectuarea gazometriei sangvine arteriale și caracterizarea tipului de insuficiență respiratorie și a dezechilibrului acido-bazic, dacă acesta există.

Recoltarea de probe microbiologice nu trebuie să întârzie inițierea antibioterapiei empirice de urgență. Este important de menționat că examenele citologic și bacteriologic ale sputei nu fac diferența între infecție și colonizarea bacteriană. O parte din pacienții cu patologii respiratorii cronice prezintă colonizare bacteriană bronșică cronică cu *Haemophilus influenzae* sau *Pseudomonas aeruginosa*. Astfel, nu se va ține cont și nu se va modifica tratamentul în cazul unui rezultat pozitiv al examenului citologic și bacteriologic de spută, dacă acesta este discordant cu evoluția clinică favorabilă sub terapia antibiotică empirică[8]. Examenul de spută sau aspiratul traheobronșic sunt pozitive pentru etiologia bacteriană în cazul în care se identifică peste 20 de polimorfonucleare (PMN)/câmp și sub 10 celule epiteliale/câmp.

Pentru pacienții din ambulatoriu nu sunt obligatorii prelevările pentru evaluarea microbiologică. Pentru pacienții internați, în cursul spitalizării convenționale se recomandă efectuarea de hemoculturi, examen citologic și bacteriologic de spută. Determinarea antigenului urinar pentru etiologia pneumococică sau cu *Legionella pneumophilla* se recomandă doar în cazurile în care evoluția este nefavorabilă sau se dorește dezescaladarea rapidă a terapiei antibiotice. Prelevarea de probe cu tamponul nazal pentru teste antigenice rapide (TAR), în vederea detectării calitative rapide a antigenului proteic nucleocapsidic al antigenelor virale gripale A și B și a antigenului SARS-CoV-2, poate fi utilizată pentru screening în caz de epidemie sau în momentul spitalizării. Testele multiplex calitativ prin tehnica reacției polimerazei în lanț (*Polimerase Chain Reaction* – PCR) în timp real sunt utile pentru confirmarea PC de etiologie virală. Identificarea precoce a etiologiei virale permite introducerea tratamentului specific, acolo unde este posibil. Pentru pacienții spitalizați în secțiile de terapie intensivă se recomandă prelevarea sistematică de hemoculturi, examen citologic și bacteriologic al sputei din proba obținută prin aspirația endobronșică, dacă pacientul este intubat, sau prin bronhoscopie și lavaj endobronșic, dacă acesta este disponibil. Hemoculturile se recoltează la valori ale temperaturii peste 37,5 °C, două perechi (4 flacoane, 10 ml/flacon), pe medii simple, înaintea inițierii antibioterapiei, și pe medii specifice, pentru neutralizarea microorganismelor selective (FAN – *fastidious antimicrobial neutralization*), după inițierea antibioterapiei.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv de PC este susținut în prezența tabloului clinic sugestiv (febră, tuse, durere toracică), al unui context epidemiologic și al modificărilor radiologice (opacități sau infiltrate pe radiografia simplă). Diagnosticul de severitate se bazează pe criteriile elaborate de IDSA și ATS in 2007, sintetizate în Tabelul 3. Orientarea etiologică se face clinic si radiologic și se confirmă microbiologic, atunci când este necesar. În Tabelul 4 sunt sintetizate criteriile clinice și paraclinice orientative pentru etiologia în diverse PC bacteriene.

Clasificarea bolii

Clasificarea PC în funcție de severitate se face pe baza unor scoruri de risc. Cele mai utilizate scoruri pentru stratificarea riscului sunt scorul indicelui de

TABELUL 4. **Elemente de orientare etiologică în diagnosticul unei PC**

Criterii clinice și paraclinice în favoarea etiologiei pneumococice: • Pacient cu vârsta ≥40 de ani, cu comorbidități • Debut brusc, cu febră și frisoane • Stare generală alterată • Dureri toracice, herpes nazolabial • Leucocitoză cu neutrofilie • Examenul citologic de spută cu diplococi Gram (+) sau antigenul urinar pneumococic (+) • Radiografie pulmonară cu aspect de pneumonie francă lobară	**Criterii clinice în favoarea legionelozei** • Context epidemiologic de risc (călătorii, expunere la aerosoli contaminați) • Vârsta avansată, tabagism, comorbidități (vezi factorii favorizanți) • Debut progresiv, fără semne ORL, puls disociat, afectare frecvent bilaterală • Semne extrapulmonare în 30% din cazuri: – digestive: diaree, dureri abdominale, vărsături; – neurologice: alterarea stării de conștiență, cefalee; – musculare: mialgii. • Eșecul tratamentului cu beta-lactamine • Sindrom de hepatocitoliză, insuficiență renală • Antigenul urinar (+) pentru *Legionella* • Radiografie pulmonară cu aspect de pneumonie francă lobară sau opacități infiltrative multifocale fără bronhogramă aerică
Criterii clinice în favoarea microorganismelor atipice: • Debut insidios, progresiv în două-trei zile • Semne generale fruste • Simptome extrapulmonare, rinofaringită, poliartralgii, diaree, erupții cutanate, context epidemiologic • Evoluție nefavorabilă sub beta-lactamine • Sindrom de hepatocitoliză, insuficiență renală, anemie hemolitică cu aglutinine la rece • Radiografie pulmonară cu aspect de opacități infiltrative multifocale fără bronhogramă aerică (pneumonie interstițială)	

TABELUL 5. **Scorurile de severitate pentru PC**

Scorul PSI	**Scorul CURB-65**
Vârsta peste 50 de ani Bărbați: scorul = vârsta Femei: scorul = vârsta +10 Îngrijiri la domiciliu: +10 *Comorbidități:* Neoplazii: +30 Boli hepatice: +20 Insuficiența cardiacă congestivă: +10 Boli cerebrovasculare: +10 Boli renale: +10 *Anomalii la examenul obiectiv:* Alterarea statusului mintal: +20 FR >30/min.: +20 TAS <90 mm Hg: +20 Temperatura <35 °C sau >40 °C: +15 FC >120/min.: +10 *Anomalii de laborator:* pH <7,35: +30 Uree >30 mg/dl: +20 Na <130 mmol/l: +20 Glucoza >250 mg/dl: +10 Hematocritul <30%: +10 PaO_2 <60 mm Hg: +10 Pleurezie: +10	C – Confuzie U – Uree >42 mg/dl R – FR >30/min. B – TAS (*blood pressure*) <90 mm Hg, sau TAD <60 mm Hg 65 – Vârsta peste 65 de ani
Clasa, Scorul II <70 puncte, III = 7–90 puncte IV = 91-130 puncte, V >130 puncte	Se alocă un punct pentru fiecare element prezent (0–5)
https://www.mdcalc.com/calc/33/psi-port-score-pneumonia-severity-index-cap	https://www.mdcalc.com/calc/324/curb-65-score-pneumonia-severity

severitate a pneumoniei (*Pneumonia Severity Index*) (PSI), al ATS, și scorul CURB-65, al *British Thoracic Society* (BTS), detaliate în Tabelul 5.

În Fig. 1 este sintetizat din punct de vedere imagistic cazul unui pacient vârstnic (79 de ani), cu diabet zaharat tip II, în tratament cu antidiabetice orale, boală coronariană ischemică cu antecedente de infarct miocardic, hipertensiune arterială controlată medicamentos, și care a fost spitalizat pentru PC formă severă (PSI = 130 puncte) cu *Legionella pneumophilla*,

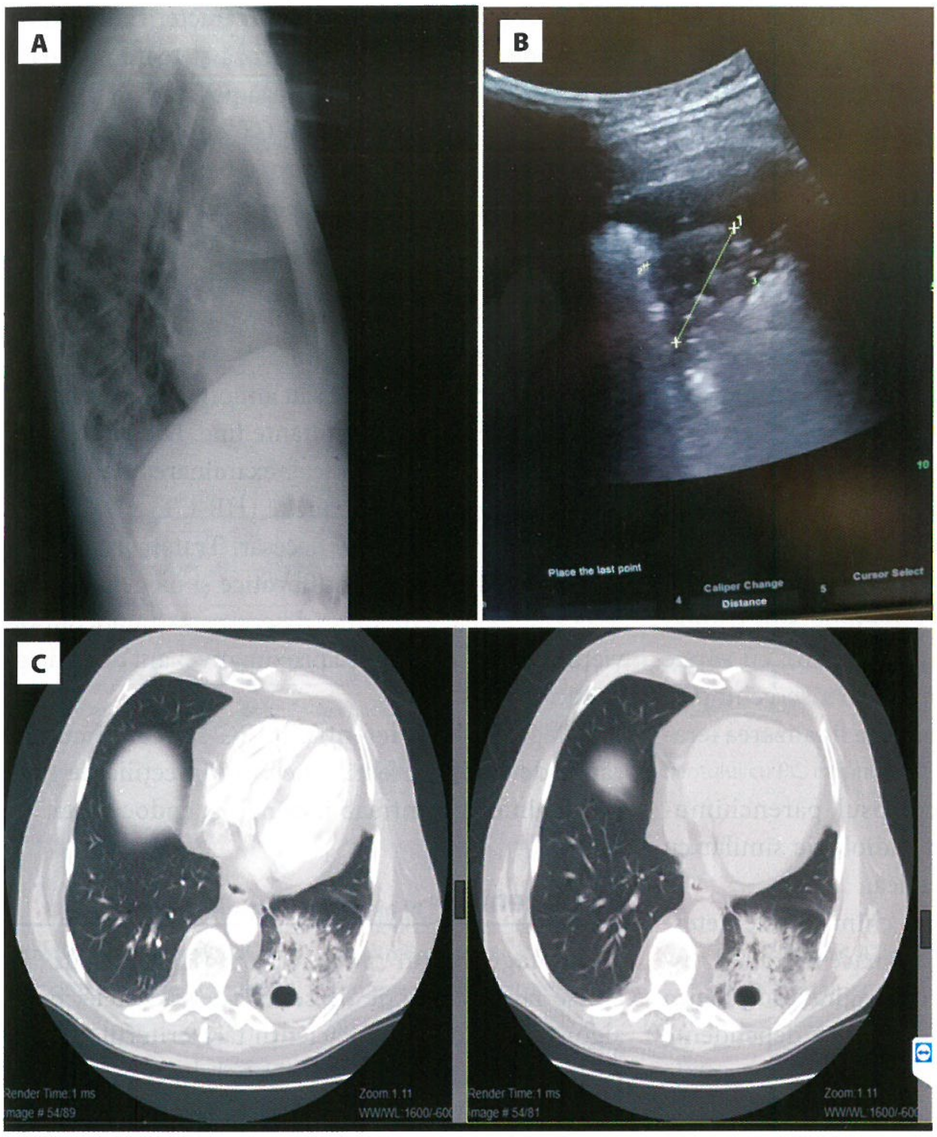


FIGURA 1. ***A.*** Radiografie de profil care relevă o opacitate în lobul inferior stâng și sinusul costo-diafragmatic stâng. ***B.*** Ecografie toracică cu transductor convex în secțiuni intercostale, latero-toracice stângi pe linia medio-axilară, cu opacitate net delimitată, cu bronhogramă aerică și colecție pleurală parapneumonică de mici dimensiuni. ***C.*** CT toracică cu substanță de contrast, la 4 zile de la internare, care evidențiază focarul pneumonic cu zonă de abcedare centrală.

complicată cu abces de lob inferior stâng și insuficiență respiratorie acută tip 1.

Diagnosticul diferențial

Bronșita acută este infecția căilor respiratorii mari (bronhii), și nu a alveolelor sau a parenchimului pulmonar. Tusea productivă, de obicei în continuarea unei infecții de căi respiratorii superioare, este cel mai frecvent simptom în bronșita acută. Prin comparație cu pneumonia, lipsesc semnele de severitate, precum alterarea statusului mintal, hipoxemia, febra peste 38 °C sau matitatea asociată cu raluri crepitante.

Exacerbarea BPOC este definită de modificarea simptomelor cronice: creșterea cantității, a vâscozității sau a purulenței sputei și agravarea dispneei.

Exacerbarea astmului bronșic este caracterizată de prezența tusei productive care se agravează nocturn, de wheezing și dispneea predominant expiratorie.

Exacerbarea bronșiectaziei se distinge de PC prin prezența antecedentelor de bronșiectazie, simptome și semne respiratorii cronice, asociate cu modificările radiologice ale bronhiilor.

Insuficiența cardiacă acută cu edem pulmonar acut este confundată frecvent cu diagnosticul de PC. Tabloul clinic al insuficienței cardiace cuprinde dispnee inspiratorie, tuse agravată de clinostatism, semne de stază sistemică (edeme bilaterale ale membrelor inferioare cu semnul godeului pozitiv, hepatomegalie sensibilă la palpare, turgescența venelor jugulare), raluri crepitante bazal bilateral, galop ventricular stâng, semne ale patologiei cardiace de fond (sufluri, deplasarea șocului apexian, tahiaritmii etc.). Uneori, decompensarea cardiacă este precipitată de un eveniment infecțios, precum PC, și în astfel de cazuri se impune spitalizarea.

Tromboembolia pulmonară (TEP) se manifestă clasic prin triada tuse hemoptoică, durere de tip pleuritic și dispnee. Din nefericire, asocierea simptomelor este rară, iar tabloul clinic este cel mai frecvent frust. Pentru diagnostic sunt utile scorurile de probabilitate clinică pentru TEP (Scorul Wells modificat, Scorul Geneva), care cuprind factorii de risc pentru tromboză (imobilizare, neoplazie, intervenție chirurgicală) sau simptomele precum tahipneea, tahicardia sau hipoxemia. Confirmarea TEP se face prin angio-CT toracică, metoda care constituie standardul de aur. Există și asocierea între PC, în special în infecția cu SARS-CoV-2, cu variantele alfa, beta și gama, când TEP a fost identificată la 26% din pacienții cu COVID-19 forma severă sau a fost manifestarea unică a bolii[17].

Cancerul pulmonar prezintă foarte rar un tablou clinic similar cu PC. Este important de exclus la pacienții fumători (peste 40 pachete-an) care au pneumonie cu repetiție, cu aceeași localizare. Lipsa rezoluției radiologice a unei PC bacteriene la 6 săptămâni sau pneumonia repetată cu aceeași localizare ar trebui să ridice suspiciunea de tumoră bronhopulmonară, caz în care se recomandă continuarea investigațiilor imagistice prin CT toracică cu substanță de contrast. Pacienții cu risc de a dezvolta cancer bronhopulmonar și care necesită screening sunt fumătorii sau foștii fumători (≥20 pachete-an), cu vârste cuprinse între 50 și 80 de ani. Pentru screening se recomandă CT la ≥8 săptămâni de la finalizarea terapiei antibiotice.

Atelectazia se referă la colapsul parenchimului pulmonar și are un aspect radiologic similar cu pneumonia pe radiografia toracică.

Pneumonita de aspirație sau chimică este determinată de aspirația substanțelor toxice în tractul respirator inferior și determină o imagine radiologică cu opacități localizate în zonele declive/dependente de gravitație (bazele lobilor inferiori, segmentele posterioare ale lobilor inferiori).

Leziunile pulmonare determinate de e-țigarete sau *vaping* (EVALI) se manifestă prin febră, tuse, dispnee și dureri toracice apărute la pacienți care au utilizat recent țigarete electronice. Frecvent se asociază simptome gastrointestinale, precum grețuri, vărsături sau diaree. Radiografia pulmonară relevă opacități difuze sau condensate, care la examinarea prin CT pulmonară cu rezoluție înaltă apar ca densități de tip sticlă mată, uneori localizate subpleural. Mecanismul este distrugerea alveolară difuză, asemănător cu cel din sindroamele de detresă respiratorie acută.

Reacțiile adverse la medicamente apar prin expunerea la anumite medicamente precum nitrofurantoină, amiodaronă, metotrexat, daptomicină, bleomicină sau gemcitabină. Mecanismul este de reacție de hipersensibilitate. Simptomatologia este asemănătoare cu cea din PC. Modificările radiologice variază în funcție de agentul etiologic.

Bolile pulmonare interstițiale difuze sunt boli pulmonare interstițiale de etiologie necunoscută care au caracteristici clinice și radiologice similare și se diferențiază, în principal, prin modelele histopatologice obținute din biopsia pulmonară. Clasificate în opt subtipuri histologice, toate sunt caracterizate de diferite grade de inflamație și fibroză și toate provoacă dispnee. Diagnosticul se bazează pe istoricul medical, examinarea fizică, imagistica CT cu rezoluție înaltă, testele funcționale pulmonare și biopsia pulmonară. Tratamentul variază în funcție de subtip. Dintre acestea, fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este cea mai comună formă de pneumonie interstițială idiopatică și provoacă fibroză pulmonară progresivă. Spre deosebire de de PC, simptomele și semnele se dezvoltă pe parcursul lunilor sau anilor și includ dispnee la efort, tuse și raluri crepitante fine. Diagnosticul se bazează pe istoricul medical, examinarea fizică, examinarea CT cu rezoluție înaltă (HR-CT) și/sau biopsia pulmonară, dacă este necesar. Tratamentul poate include medicamente antifibrotice și oxigenoterapie. Majoritatea pacienților se deteriorează rapid, supraviețuirea medie fiind de aproximativ 3 ani de la diagnostic.

Diagnosticul diferențial al PC se face și cu alte cauze de sindrom febril infecțios: infecțiile de tract urinar, infecțiile intraabdominale și endocardita.

Tratament

Managementul pacienților diagnosticați cu PC se face în funcție de severitatea acesteia, după algoritmul din Fig. 2. Pacienții fără criteriile IDSA/ATS pentru forma severă (Tabelul 3), în clasa de severitate I-II PSI sau cu scorul CURB-65 0, fără comorbidități și cu posibilitatea economico-socială de a urma tratamentul antibiotic la domiciliu, vor fi tratați în ambulatoriu.

Pacienții cu PC care au mai mult de trei criterii de severitate (Tabelul 3) și/sau șoc septic, cu necesitatea suportului inotrop, sau cu insuficiență respiratorie ce necesită ventilație mecanică, ori în clasa de severitate IV-V PSI sau cu scorul CURB-65 între 3 și 5 vor fi spitalizați în secția de terapie intensivă (ATI). Pacienții care nu îndeplinesc criteriile de mai sus, dar care se află în imposibilitatea de a urma tratamentul la domiciliu, ori care au $SaO_2 < 92\%$ sau clasa de severitate III PSI sau scorul CURB-65 între 1 și 2 vor fi spitalizați în secția de medicină internă, pneumologie sau boli infecțioase.

Obiectivele tratamentului constau în controlul simptomelor și al infecției, prevenirea și tratamentul complicațiilor.

Mijloacele de tratament

Tratamentul non-farmacologic cuprinde oxigenoterapie, în cazul insuficienței respiratorii, recomandări privind renunțarea la fumat, vaccinarea antipneumococică la 3 ani și cea antigripală anual, la pacienții cu

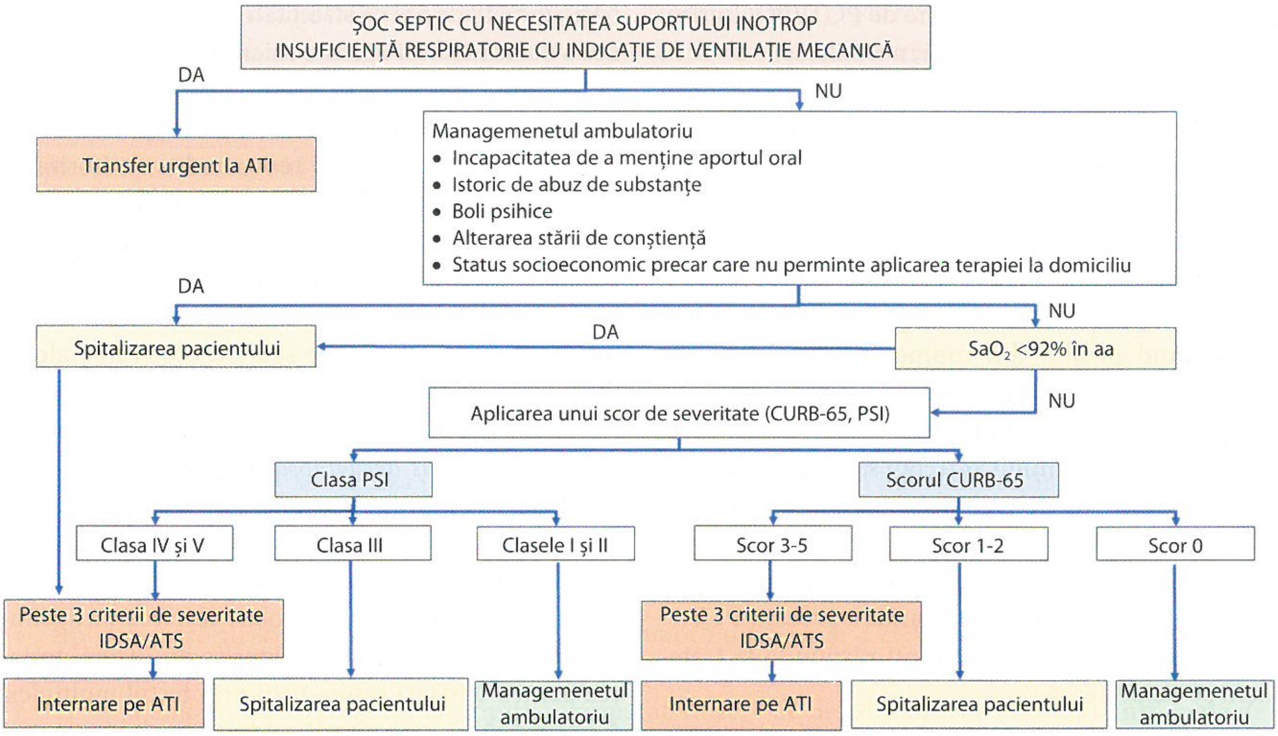

ŞOC SEPTIC CU NECESITATEA SUPORTULUI INOTROP
INSUFICIENŢĂ RESPIRATORIE CU INDICAŢIE DE VENTILAŢIE MECANICĂ
DA
NU
Transfer urgent la ATI
Managemenetul ambulatoriu
• Incapacitatea de a menţine aportul oral
• Istoric de abuz de substanţe
• Boli psihice
• Alterarea stării de conştienţă
• Status socioeconomic precar care nu perminte aplicarea terapiei la domiciliu
DA
NU
Spitalizarea pacientului
DA
SaO₂ <92% în aa
NU
Aplicarea unui scor de severitate (CURB-65, PSI)
Clasa PSI
Scorul CURB-65
Clasa IV şi V
Clasa III
Clasele I şi II
Scor 3-5
Scor 1-2
Scor 0
Peste 3 criterii de severitate IDSA/ATS
Peste 3 criterii de severitate IDSA/ATS
Internare pe ATI
Spitalizarea pacientului
Managemenetul ambulatoriu
Internare pe ATI
Spitalizarea pacientului
Managemenetul ambulatoriu

FIGURA 2. Algoritmul de management al pacientului cu PC, în funcţie de severitate[12].

TABELUL 6. Antibioterapia empirică în PC[18]

Stratificarea severităţii	**Ghidul European 2011 [19]**	**Ghidul ATS/IDSA 2019 [9]**
Pacienţi trataţi în ambulatoriu	Tratament administrat p.o. Amoxicilină sau doxiciclină 2 × 100 mg la 12 ore sau macrolidă (azitromicină 500 mg/zi, claritromicină 2 × 500 mg/zi la 12 ore)	Tratament administrat p.o. Betalactamine antipneumococ + macrolidă (azitromicină 500 mg/zi, claritromicină 2 × 500 mg/zi la 12 ore) sau fluorochinolone respiratorii (levofloxacină 500 mg/zi sau moxifloxacină 400 mg/zi)
Pacienţi cu forme uşoare sau moderate spitalizaţi	Tratament administrat i.v. 1. Terapie combinată: beta-lactamine + macrolidă, amoxicilină/clavulanat + macrolidă 2. Monoterapie Cefalosporine non-anti-*Pseudomonas* (cefotaximă sau ceftriaxonă) +/– doxiciclină sau fluorochinolone respiratorii (levofloxacină/moxifloxacină) sau ertapenem (bacterii enterice Gram (–), cu excepţia *Pseudomonas aeruginosa*)	1. Terapia combinată. • beta-lactamine anti-pneumococ (ampicilină/sulbactam 1,5-3 g la 6 ore, cefotaximă 1-2 g la 8 ore, ceftriaxonă 1-2 g/zi sau ceftarolină 600 mg la 12 ore) plus • macrolide (azitromicină 500 mg/zi sau claritromicină 500 mg la 12 ore) sau doxiciclină (100 mg la 12 ore) 2. Monoterapie cu fluorochinolone respiratorii (levofloxacină 750 mg/zi sau moxifloxacină – 400 mg/zi)
Pacienţi cu forme severe fără factori de risc pentru infecţie cu *Pseudomonas aeruginosa* sau MRSA	Cefalosporine non-anti-*Pseudomonas* + macrolidă	Fluorochinolone respiratorii (levofloxacină 750 mg/zi sau moxifloxacină 400 mg/zi) + aztreonam
Pacienţi cu forme severe şi cu factori de risc pentru infecţia cu *P. aeruginosa*	Cefalosporine anti-*Pseudomonas* sau aciluridopeniciline/inhibitor de beta-lactamaze sau carbapenem (meropenem până la 6 g, 2 g de 3 ori pe zi i.v. în p.e.v. de 3 ore) + ciprofloxacină sau + macrolidă + aminoglicozidă (gentamicină, tobramicină sau amikacină)	Betalactamine anti-*Pseudomonas* (cefepimă, ceftazidimă, imipenem, meropenem, piperacilină-tazobactam)+ fluorochinolone anti-*Pseudomonas* (ciprofloxacină/levofloxacină)
Pacienţi cu forme severe şi factori de risc pentru infecţia cu MRSA	Terapie combinată. - Teicoplanină +/– rifampicină Monoterapie - Vancomicină, linezolidă sau clindamicină	Vancomicină 15 mg/kg la 12 ore sau linezolidă 600 mg la 12 ore

G(–): bacterii Gram negative; MRSA: stafilococ auriu meticilino-rezistent.

riscul de a dezvolta forme severe de PC (BPOC, astm, boli cardio- și cerebrovasculare, neoplasme).

Tratamentul de susținere al pacienților spitalizați cuprinde rehidratarea i.v. și p.o., antipiretice, antialgice, mucolitice și expectorante, profilaxia tromboemboliei pulmonare prin contențiune elastică, mobilizarea precoce și administrarea de anticoagulante în doze profilactice.

Tratamentul antibiotic empiric se inițiază cât mai curând posibil din momentul diagnosticării. Antibioterapia se face în funcție de severitatea pneumoniei și comorbidități (Tabelul 6).

Durata tratamentului ar trebui să fie de maximum 5 zile, 48 de ore de stare clinică ameliorată și afebrilitate, dar nu ar trebui să depășească 8 zile la un pacient care răspunde la tratament. Durata tratamentului poate fi scurtată folosind biomarkeri, precum PCT.

În cazul în care pacientul nu răspunde la tratament se suspectează:

- un microorganism neobișnuit;
- rezistența la tratamentul antibiotic administrat;
- empiemul pleural;
- coinfecția sau suprainfecția cu un alt agent infecțios;
- leziunea obstructivă endobronșică;
- imunosupresia;
- metastaza infecțioasă din locul de însămânțare în cazul infecției cu pneumococ;
- lipsa de complianță la tratament.

Dacă nu este identificată niciuna din cauzele de mai sus, eșecul terapeutic este mai probabil cauzat de mecanismele insuficiente de protecție ale gazdei.

Evoluție. Complicații

Urmărirea pacienților cu PC este importantă, deoarece o proporție importantă din aceștia are alte diagnostice alternative (tumori bronhopulmonare, TEP, insuficiență cardiacă, infecții de tract urinar, infecții intraabdominale sau endocardită). Monitorizarea la 48-72 de ore de la inițierea tratamentului antibiotic empiric urmărește răspunsul pacientului la terapie:

- ameliorarea simptomatologiei (tuse, expectorație, dispnee, durere toracică);
- remisiunea febrei;
- normalizarea frecvenței cardiace, a frecvenței respiratorii și a oxigenării;
- scăderea leucocitelor.

Dacă starea pacientului se ameliorează în 48-72 de ore, se poate efectua tranziția de la antibioticele administrate pe cale i.v. la antibioticele din aceeași clasă și cu același spectru, pe cale orală. Tratamentul antibiotic empiric va fi continuat minimum 5 zile sau cel puțin încă 48 de ore de stabilitate clinică și afebrilitate. Dacă s-a identificat agentul microbian responsabil de PC, regimul antibiotic va fi ajustat conform agentului patogen și antibiogramei. Pentru pacienții cu ameliorare clinică promptă nu se recomandă monitorizarea radiologică a rezoluției focarelor pneumonice.

Dacă starea pacientului se agravează, spectrul microbian trebuie lărgit, în funcție de agentul patogen suspectat, factorii de risc ai pacientului, condițiile epidemiologice locale sau antibioterapia aleasă inițial. Ca regulă generală, se recomandă asocierea de antibiotice cu acțiune asupra MRSA sau asupra *Pseudomonas aeruginosa*. În prezența semnelor de sepsis (febră, hipotensiune arterială, tahicardie), se continuă evaluarea etiologică prin prelevarea de hemoculturi, examenele bacteriologic și citologic din spută, lavaj bronhoalveolar, testarea antigenului pneumococic sau de *Legionella* din urină, testarea pentru virusuri respiratorii prin testul multiplex, CT toracică. Se recomandă excluderea altor cauze de șoc, precum infarctul miocardic acut sau tulburările de ritm (cel mai frecvent debutul unei fibrilații atriale). În absența semnelor de sepsis, se recomandă lărgirea spectrului antibiotic, dar și identificarea unei cauze alternative sau a unor complicații (empiem pleural), prin explorări imagistice repetate.

Monitorizarea imagistică este importantă pentru pacienții cu risc de cancer bronhopulmonar sau pentru cei cu alte boli structurale pulmonare. În general, nu se efectuează reevaluare imagistică decât dacă pacientul se recuperează greu sau dezvoltă, în evoluție, simptome și semne respiratorii noi.

Complicațiile imediate (în primele 30 zile de la diagnosticare) ale PC sunt insuficiența respiratorie, de obicei hipoxemică, tip I, colecțiile pleurale parapneumonice, empiemul pulmonar, abcesul pulmonar sau starea septică. Complicațiile cardiovasculare, descrise frecvent la pacienții spitalizați cu PC, sunt infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral, moartea subită de cauză cardiovasculară, insuficiența cardiacă acută/edemul pulmonar acut, aritmiile (fibrilația atrială). Complicațiile respiratorii pe termen lung includ oboseala cronică, tusea persistentă, scăderea funcției ventilatorii pulmonare și fibroza pulmonară (infecția cu SARS-CoV-2)[9].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Mortalitatea este sub 1% la pacienții candidați pentru tratamentul ambulatoriu, la pacienții spitalizați crește de la 8 la 35% pentru spitalizările în ATI, iar la aceștia mortalitatea rămâne ridicată în anul următor externării[20]. Morbi-mortalitatea pe termen scurt (în primele 30 de zile de la diagnosticare) este influențată de severitatea PC, vârsta peste 65 de ani, comorbidități, cauza PC (infecția cu bacterii Gram-negative sau cu MRSA, *Streptococcus pneumoniae* la pacienții cu comorbidități), selecția necorespunzătoare a antibioterapiei și lipsa de răspuns la antibioterapie.

Morbi-mortalitatea pe termen lung (peste 30 de zile de la diagnosticare) este influențată de prezența complicațiilor respiratorii și cardiovasculare (vezi Complicațiile). Factorii care se asociază independent cu mortalitate crescută la un an de la diagnosticul PC sunt BPOC, diabetul zaharat, neoplasmele, demența, respitalizarea în decurs de 30 de zile de la externare și instituționalizarea în sanatorii sau cămine pentru vârstnici. Incidența mortalității pe termen lung crește cu peste 50%, dacă sunt prezenți mai mult de patru factori[20].

DE REȚINUT

- Pneumoniile comunitare sunt frecvent întâlnite, atât în activitatea de ambulatoriu, cât și în cea de spital.
- Diagnosticul pozitiv se bazează pe cunoașterea germenilor implicați în infecțiile respiratorii comunitare, tabloul clinic coroborat cu radiografia pulmonară și rezultatul probelor biologice care relevă prezența sindromului inflamator nespecific. Testele microbiologice specifice sunt utile pentru orientarea antibioterapiei.
- Aplicarea scorurilor de severitate, identificarea comorbidităților și a complicațiilor permite stabilirea indicației de spitalizare sau de tratament la domiciliu.
- Terapia antibiotică se alege inițial empiric (preparat, doze, cale de administrare, durată), în funcție de condițiile individuale ale pacientului și de prezentarea clinică și biologică.
- Monitorizarea evoluției și identificarea cauzelor unui eventual eșec terapeutic sunt importante pentru prognosticul pacientului.

Bibliografie

1. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369(2):155–63.
2. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1619–28.
3. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–27.
4. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):817–23.
5. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):305–16.
6. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. *Adv Ther.* 2020;37(4):1302–18.
7. Wilson KC, Schoenberg NC, Cohn DL, et al. Community-acquired pneumonia guideline recommendations—impact of a consensus-based process versus systematic reviews. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):E1467–75.
8. Julio A Ramírez, MD F. Overview of community-acquired pneumonia in adults – UpToDate. UpToDate [Internet]. 2022;1–74. Available from: https://www.uptodate.com
9. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Resp Med Crit Care.* 2019;200(7):E45–67.
10. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Al E. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. In: Clin Infect Dis. Chicago: University of Chicago Press; 2007. p. 44:S27.
11. Takada T, Yamamoto Y, Terada K, et al. Diagnostic utility of appetite loss in addition to existing prediction models for community-acquired pneumonia in the elderly: a prospective diagnostic study in acute care hospitals in Japan. *BMJ Open.* 2017;7(11):e019155.
12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Resp Med Crit Care.* 2019;200(7):e45–67.

13. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med.* 2004;117(5):305–11.
14. Staub LJ, Mazzali Biscaro RR, Kaszubowski E, Maurici R. Lung ultrasound for the emergency diagnosis of pneumonia, acute heart failure, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/asthma in adults: asystematic review and meta-analysis. *J Emerg Med.* 2019;56(1):53–69.
15. Ruiz-González A, Utrillo L, Bielsa S, Falguera M, Porcel JM. The diagnostic value of serum C-reactive protein for identifying pneumonia in hospitalized patients with acute respiratory symptoms. *J Biomark.* 2016;2016:2198745.
16. Wilson KC, Schoenberg NC, Cohn DL, et al. Community-acquired pneumonia guideline recommendations-impact of a consensus-based process versus systematic reviews. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1467–75.
17. Martínez Chamorro E, Revilla Ostolaza TY, Pérez Núñez M, Borruel Nacenta S, Cruz-Conde Rodríguez-Guerra C, Ibáñez Sanz L. Pulmonary embolisms in patients with COVID-19: A prevalence study in a tertiary hospital. *Radiol* (English Ed. 2021;63(1):13–21.
18. Barberán J, Restrepo R, Cardinal-Fernández P. Community-acquired pneumonia: Similarities and differences between european and american guidelines-a narrative review. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(2):72–80.
19. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:E1–59.
20. File T. Morbidity and mortality associated with community-acquired pneumonia in adults. UpToDate [Internet]. 2023; Available from: www.uptodate.com

PNEUMONIILE NOSOCOMIALE

Mihaela Hostiuc

Definiții

Pneumonia dobândită în spital (PDS) reprezintă infecția parenchimului pulmonar cauzată de microorganisme prezente în mediul spitalicesc. Apare după mai mult de 48 de ore de spitalizare, la pacienți care nu au necesitat ventilație mecanică, perioada de incubație fiind de cel puțin două zile[1,2].

Pneumonia asociată ventilației mecanice (PVM) reprezintă infecția parenchimului pulmonar cauzată de microorganisme prezente în mediul spitalicesc, mai exact în unitățile de terapie intensivă, ce apare după cel puțin 48 de ore de ventilație mecanică[1,2].

Traheobronșita asociată ventilației mecanice (TVM) se caracterizează prin semne de infecție respiratorie (de exemplu, creșterea cantității secrețiilor traheobronșice purulente, febră, sindrom inflamator), în absența imaginii radiologice de infiltrate alveolo-interstițiale, la pacienții care au fost ventilați mecanic cel puțin 48 de ore[1,2].

Pneumonia asociată asistenței medicale (PAM) reprezintă infecția parenchimului pulmonar la pacienții care au avut o internare de minimum două zile într-un spital de urgență în ultimele 90 de zile, provin din centre de îngrijire pe termen lung sau din azile de bătrâni, au primit recent tratament antibiotic intravenos, chimioterapie sau îngrijiri ale plăgilor cutanate în ultimele 30 de zile anterior actualei infecții, ori sunt în program de hemodializă. Deși contactul cu mediul spitalicesc și proveniența din colectivități predispun la infecții cu microorganisme rezistente, ghidul Societății Americane de Boli Infecțioase și al Societății Americane de Chirurgie Toracică (IDSA/ATS) din 2016 și ghidul comun al Societății Europene de Pneumologie, al Societății Europene de Terapie Intensivă, al Societății Europene de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase și al Asociației Latinoamericane de Chirurgie Toracică (ERS/ESICM/ESCMID/ALAT) din 2017 propun ca această entitate clinică să fie abordată în ghidurile de tratament ale pneumoniei comunitare. Recomandarea are la bază următoarele: cei mai mulți pacienți provin din comunitate, nu toți pacienții diagnosticați cu PAM sunt infectați cu microorganisme rezistente, probabilitatea de a fi infectat cu microorganisme rezistente ține de anumite caracteristici ale pacientului, abordarea terapeutică conform ghidurilor de tratament pentru PDS/PVM ar avea drept rezultat utilizarea excesivă a antibioticelor de rezervă, cu creșterea riscului de chimiorezistență microbiană. Ca urmare, cel mai recent ghid al IDSA/ATS privind tratamentul pneumoniei comunitare (2019) cuprinde recomandări de tratament pentru pacienții diagnosticați anterior cu PAM[1-3].

Date epidemiologice

PDS/PVM reprezintă a doua (ca frecvență) infecție asociată asistenței medicale (12,5%), după infecțiile urinare, conform unui studiu din 1996, desfășurat în Franța[4], și cea mai frecventă infecție asociată asistenței medicale în spitalele de urgență din SUA (21,8%), conform unui studiu publicat în 2014[5]. Incidența variază în funcție de zona geografică, tipul de spital, tipul de secție și particularitățile de organizare locală (de exemplu, numărul de paturi/salon, numărul de asistente/numărul de paturi etc.). Incidența raportată a PDS este între 5 și peste 20 cazuri/1 000 internări[1,6]. Cele mai mari rate de incidență se înregistrează la pacienții imunocompromiși, chirurgicali și la vârstnici[6].

Incidența PVM este 2-16/1 000 zile-ventilator, riscul de a dezvolta PVM fiind de 3%/zi în primele 5 zile de ventilație mecanică, 2%/zi în zilele 5-10 de ventilație mecanică și 1%/zi în următoarele zile[1]. Statisticile recente arată scăderea incidenței PVM în SUA, ca urmare a adoptării unui set de măsuri menite să reducă riscul de evenimente asociate ventilației mecanice: menținerea capului patului la 35-45°, întreruperea periodică a sedării și evaluarea gradului de pregătire pentru detubare, profilaxia ulcerului de stres și a tromboembolismului venos, folosirea clorhexidinei pentru decontaminarea orală[7]. Cu toate acestea, incidența PVM este de aproximativ 10% la pacienții care necesită ventilație mecanică[1,2,8].

Datele privind epidemiologia PDS/PVM în țările din Asia și Africa sunt mai puține. Un studiu recent desfășurat într-un spital (centru terțiar) din Taiwan a arătat o incidență a PDS de 0,22/1 000 zile-pacient (95% CI, 0,19-0,26) și a PVM de 0,27/1 000 zile-ventilator (95% CI, 0,12-0,53)[9].

PDS și PVM se asociază cu creșterea morbidității, a mortalității, a duratei de spitalizare și a costurilor. În aproximativ 50% din cazuri se înregistrează complicații precum insuficiența respiratorie, pleurezia/empiemul pleural, sepsisul/șocul septic, leziunea renală acută. Rata de mortalitate a pacienților cu PDS/PVM are valori de până la 70%, cu o rată de mortalitate atribuită direct pneumoniei de 10-13%. PVM prelungește durata ventilației mecanice cu 7,6-11,5 zile și durata spitalizării cu 11,5-13,1 zile[1,2].

Etiopatogenie

PDS/PVM pot fi cauzate de microorganisme diverse: bacterii, fungi, virusuri (Tabelul 7). Motivele de îngrijorare sunt rezistența multiplă la antibiotice și terenul pe care se grefează (de multe ori pacienți vârstnici, cu multiple comorbidități).

Cele mai frecvente bacterii implicate în etiologia PDS/PVM sunt: *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp*[1,2,8]. Rezultatele unui studiu desfășurat într-un centru terțiar din Taiwan au arătat că cel mai frecvent agent etiologic al PDS a fost *Pseudomonas aeruginosa*, iar cel mai frecvent agent etiologic al PVM a fost *Acinetobacter baumannii*[9]. În China, cel mai frecvent agent etiologic atât al PDS, cât și al PVM este *Acinetobacter baumanii*[10].

Pandemia de COVID-19 a modificat spectrul etiologic al PDS/PVM, aducând pe primul loc infecția cu SARS-CoV-2. Postpandemic s-a constatat creșterea semnificativă a infecțiilor cu virusurile gripale, virusul respirator sincițial la vârstnic[11,12]. Pneumoniile virale determină creșterea riscului de pneumonii bacteriene secundare. Infecția cu virusul gripal crește riscul de pneumonie bacteriană secundară cu *Staphylococcus aureus*[13]. Infecția cu SARS-CoV-2 a dus la creșterea infecțiilor pulmonare secundare cu *Candida spp*, *Aspergillus* și *Mucormycosis*, pe fondul imunosupresiei secundare tratamentului cu corticosteroizi și imunomodulatoare precum tocilizumab, sarilumab, baricitinib și anakinra[14,15].

Etiologia PDS/PVM este multiplă într-un număr important de cazuri[16]. Diagnosticul etiologic al PDS/PVM este întotdeauna recomandat, spre deosebire de pneumonia comunitară, în care se recomandă în prezența elementelor de severitate[1,2,10]. Într-un studiu desfășurat în SUA, în aproximativ 75% din cazuri au fost identificați unul sau mai mulți agenți etiologici ai infecțiilor asociate asistenței medicale, în 25% din cazuri etiologia neputând fi stabilită[5].

Mecanismele implicate în dezvoltarea PDS/PVM sunt comune cu cele implicate în pneumonia comunitară: aspirarea microorganismelor care colonizează orofaringele, inhalarea aerosolilor infecțioși,

TABELUL 7. Agenții etiologici ai PDS/PVM

Clasa de microorganisme	Exemple
Bacterii	*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* sau *K. oxytoca, Streptococcus sp*, Stenotrophomonas maltophila, Acinetobacter baumannii, Enterobacter spp, Escherichia coli, Enterococcus spp**, Citrobacter spp, Serratia spp, Haemophillus spp, Proteus mirabilis, Elizabethkingia spp, Moraxella catarrhalis, Fusobacterium spp, Propionibacterium spp*
Fungi	*Candida spp***, Aspergillus, Mucormycosis*
Virusuri	SARS-CoV-2, Virusul gripal A/B, virusul paragripal, virusul respirator sincițial, adenovirusul, *Herpes simplex*

**Streptococcus spp: S. pneumoniae, S. viridans, S.* grup *B, S.* grup *G*
***Enterococcus spp: E. fecalis, E. faecium*
****Candida spp: C. albicans, C. parapsilosis, C. glabrata*

diseminarea hematogenă de la un focar extrapulmonar, inocularea directă și diseminarea contiguă[17,18].

Aspirarea microorganismelor care colonizează orofaringele este cel mai frecvent mecanism patogenic al PDS/PVM. În cursul spitalizării, orofaringele se colonizează cu bacterii Gram negative, fapt neobișnuit la subiecții sănătoși, la care flora este reprezentată de bacterii Gram pozitive și de bacterii anaerobe (localizate la nivelul fisurilor gingivale și al plăcilor dentare). Sursele bacteriilor Gram negative sunt stomacul pacientului, colonizat cu aceste bacterii ca urmare a pH-ului crescut (secundar atrofiei gastrice, utilizării de inhibitori de pompă de protoni sau a blocantelor de receptori H_2), sondele nazogastrice, sondele endotraheale, mâinile contaminate ale personalului medical, aparatura medicală contaminată, apa și alimentele contaminate. Riscul de aspirare a secrețiilor orofaringiene în tractul respirator inferior este mai mare la pacienții cu stare de conștiență alterată (pacienți comatoși, cu accident vascular cerebral, sub anestezie generală, toxicomani, alcoolici, cu tulburare neurocognitivă, pacienți post-stare critică), pacienții cu tulburări de deglutiție, cu tuse ineficientă, pacienții care necesită aspirarea secrețiilor oro-traheale[10,17,18].

Inhalarea aerosolilor infecțioși este mecanismul implicat în transmiterea virusurilor, *Mycobacterium tuberculosis, Aspergillus spp*, care sunt posibili agenți etiologici ai PDS/PVM[10].

Diseminarea hematogenă de la un focar extrapulmonar la nivel pulmonar apare în cazul unor catetere venoase infectate, a endocarditei (la nivelul valvelor sau al dispozitivelor intracardiace) ori a focarelor septice cu alte localizări. Acest mecanism este implicat frecvent în PDS/PVM cu *Staphylococcus aureus*[8].

Inocularea directă și diseminarea contiguă apar în cazul intubației oro-traheale, al plăgilor toracice și al extinderii infecției de la un focar de vecinătate.

Factorii de risc pentru PDS/PVM se împart în factori de risc legați de pacient și factori de risc care țin de spital, așa cum sunt prezentați în Tabelul 8.

Factorii de risc legați de pacient sunt vârsta înaintată, sexul masculin, proveniența din medii sărace, bolile respiratorii cronice (astmul bronșic, BPOC, alte afecțiuni cronice ale tractului respirator inferior), boala cronică de rinichi, tulburarea neurocognitivă. De asemenea, s-a constatat că pacientul medical are un risc mai mare de dezvoltare PDS/PVM, comparativ cu pacientul chirurgical, probabil ca urmare a faptului că pacientul chirurgical are o condiție suficient de bună pentru a suporta o intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, riscul de PDS/PVM al pacienților chirurgicali de peste 70 ani este semnificativ mai mare decât al pacienților medicali[6].

Procedurile asociate cu creșterea riscului de pneumonii nosocomiale sunt alimentarea pe sondă nazo-gastrică, necesitatea de aspirare a secrețiilor, poziționarea în decubit dorsal, internarea în secția de terapie intensivă și ventilația mecanică[6].

Spitalul general este considerat un spital cu peste 100 de paturi și cel puțin 7 specialități. Spitalul terțiar este un spital cu peste 500 de paturi și peste 20 de specialități, fiind de regulă un spital universitar.

Un număr de peste 3 paturi/asistentă a fost asociat cu creșterea riscului de pneumonii nosocomiale.

Internarea în saloane cu ≥6 paturi determină creșterea semnificativă a riscului de pneumonii nosocomiale, comparativ cu internarea în saloane cu ≤3 paturi, precum și creșterea riscului de infecții cu germeni multirezistenți[6].

Tabloul clinic

Simptomele și semnele clinice sunt tuse (seacă/productivă), febră, frison, junghi toracic, dispnee (nou apărută/agravată), polipnee, creșterea cantității și a purulenței secrețiilor traheobronșice, hemoptizii, scăderea SpO_2, scăderea pO_2/FiO_2, alterarea statusului mintal (somnolență/agitație psihomotorie).

Sputa/secrețiile traheobronșice gelatinoase, cu aspect „jeleu de coacăze" sugerează *Klebsiella pneumoniae* drept posibil agent etiologic. Sputa/

TABELUL 8. Factorii de risc pentru PDS/PVM (după[6])

Factori de risc ai pacientului	Factori de risc legați de spital
Vârsta >60 de ani Sexul masculin Proveniența din medii sărace Astm bronșic Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) Alte afecțiuni cronice ale tractului respirator inferior Boala cronică de rinichi Pacient medical vs. chirurgical Tulburarea neurocognitivă Alimentarea pe sondă nazogastrică Necesitatea de aspirare a secrețiilor Poziționarea Internarea în secția de terapie intensivă Ventilația mecanică	Spital general Numărul de paturi/asistentă Numărul de paturi/salon

secrețiile traheobronșice cu aspect „ruginiu“ sugerează *Streptococcus pneumoniae* ca posibil agent etiologic. Sputa cu striuri sangvinolente/hemoptiziile sunt întâlnite în cazul pneumoniilor necrozante/abcedate (de exemplu, pneumonia cauzată de *Staphylococcus aureus*, de Gram negativi: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Având în vedere faptul că PDS/PVM complică evoluția unor pacienți tarați, cu afecțiuni preexistente, tabloul clinic poate fi estompat, fiind posibil să lipsească febra, frisonul, junghiul toracic.

Investigații paraclinice

Diagnosticul clinic de PDS/PVM capătă acuratețe dacă radiologic (radiografie pulmonară, CT pulmonară) se evidențiază infiltrate alveolo-interstițiale, condensări, opacități de tip sticlă mată nou-apărute sau în progresie față de cele preexistente, iar pacientul prezintă două sau mai multe din următoarele trei criterii: (I) febră >38 °C, (II) secreții purulente la nivelul căilor respiratorii, (III) leucocitoză (>10 000/µl) sau leucopenie (<4000/µl) (Tabelul 9)[2].

TABELUL 9. Diagnosticul de PDS/PVM

Infiltrate alveolo-interstițiale, condensări, opacități de tip sticlă mată nou-apărute sau în progresie față de cele preexistente PLUS ≥2 din:
I) Febră >38 °C
II) Secreții purulente la nivelul căilor respiratorii
III) Leucocitoză (>10 000/ml) sau leucopenie (<4 000/ml)

Radiografia pulmonară este o investigație uzuală, ușor accesibilă. În cazul în care imaginea nu este concludentă și există o suspiciune clinică mare de PDS/PVM, examenul CT pulmonar poate caracteriza mai bine modificările de la nivelul parenchimului, cu condiția ca starea clinică a pacientului să permită examinarea (de exemplu, să tolereze decubitul dorsal). Ecografia pulmonară la patul pacientului, efectuată de un medic experimentat, poate fi utilă pentru monitorizarea modificărilor de aerare la nivel pulmonar și pentru diferențierea pneumoniei de alte afecțiuni (de exemplu, embolie pulmonară, atelectazie).

Câteva particularități radiologice sugestive pentru diagnosticul etiologic merită să fie menționate. Afectarea predominantă a lobului superior drept, semnul scizurii bombate („bulging fissure sign“) și formarea de cavități în 30-50% din cazuri pledează pentru diagnosticul etiologic de pneumonie cu *Klebsiella pneumoniae*[19]. Spre deosebire de aceasta, pneumonia cu *Streptococcus pneumoniae* determină formarea de cavități doar în cazuri rare.

Pneumatocelele – spații chistice intrapulmonare, cu conținut aeric sau hidroaeric – apar adesea secundar infecțiilor parenchimului pulmonar. Cel mai frecvent apar în pneumonia cauzată de *Staphylococcus aureus*, dar pot apărea și în pneumoniile cauzate de *Streptococcus pneumoniae* și de Gram negativi, mai rar în pneumoniile virale (adenovirus, SARS-CoV-2). Uneori sunt greu de diferențiat de abcesele pulmonare. Pentru diagnosticul de pneumatocel pledează peretele interior neted, peretele subțire, regulat, conținutul redus sau absent[20].

Radiografia pulmonară în pneumonia cu SARS-CoV-2 se caracterizează prin prezența opacităților de tip „sticlă mată“, uneori însoțite de opacități reticulare, a condensărilor pulmonare, care asemenea altor pneumonii virale, sunt bilaterale și multilobulare, implicând în general lobii inferiori (Fig. 3). Unul dintre semnele radiologice caracteristice ale pneumoniei cu SARS-CoV-2 este localizarea periferică și multifocală a infiltratelor pulmonare. Un număr mic de pacienți dezvoltă pneumotorax, pneumomediastin și emfizem subcutanat, cu impact nefavorabil asupra prognosticului[21].

Examenul CT pulmonar în pneumonia cu SARS-CoV-2 evidențiază cel mai adesea opacități de tip „sticlă mată“ localizate subpleural. În evoluție sunt descrise opacități de tip mozaic („crazy paving“) (opacități de tip „sticlă mată“, cu îngroșarea septurilor intra- și interlobulare) și condensări pulmonare, la aproximativ două săptămâni de la debut, în cazul

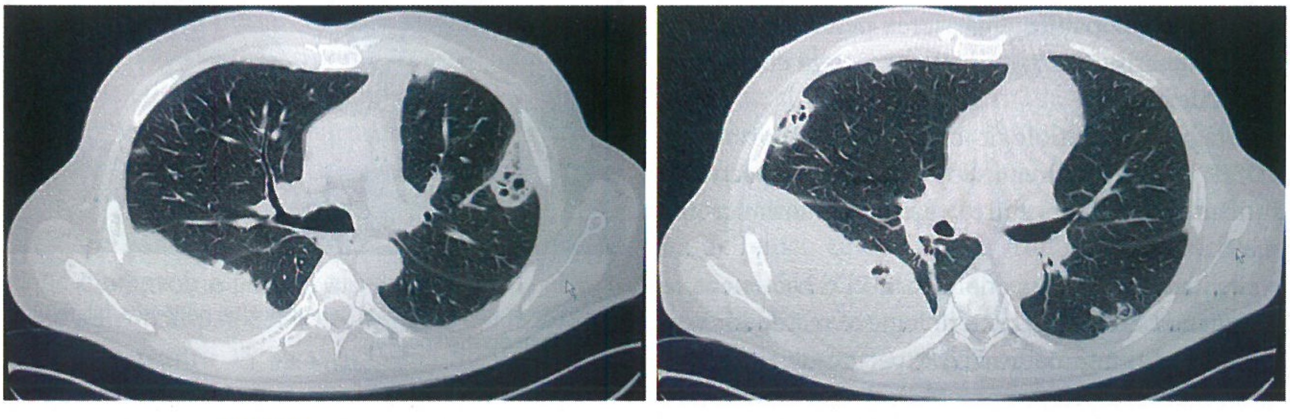


FIGURA 3. Pneumatocele. Sepsis cu *Staphylococcus aureus* și pneumonie secundară.

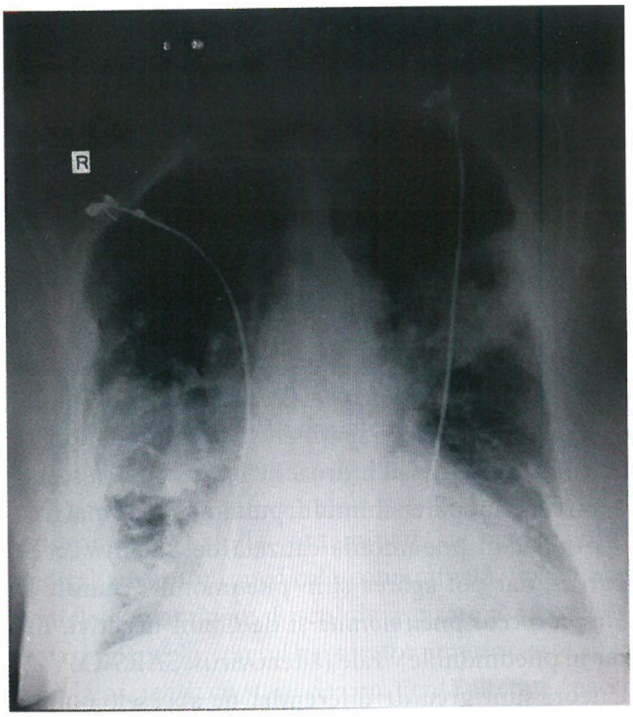


FIGURA 4. Radiografie toracică, incidența postero-anterioară. Pacient cu COVID-19. Opacități de tip „sticlă mată", bilaterale, implicând predominant lobii inferiori pulmonari.

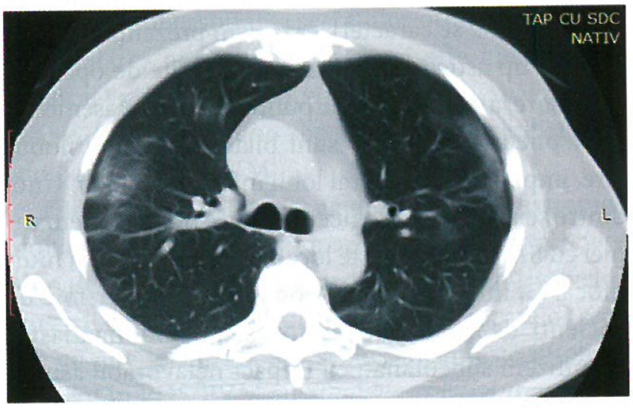


FIGURA 5. CT pulmonară nativă. Opacități de tip „sticlă mată" subpleural bilateral, la un pacient diagnosticat cu COVID-19. *Colecția Dr. Costin Minoiu, Spitalul Clinic de Urgență București.*

unei evoluții severe. Distribuția modificărilor radiologice este bilaterală, periferică, multifocală și localizată predominant în lobii inferiori (Fig. 4-7). Alte modificări, precum semnul haloului inversat, bronhograma aerică, îngroșarea pleurală, efuziunea pleurală, limfadenopatiile, îngroșarea peretelui bronșic, au fost descrise mai rareori și se asociază cu formele critice de boală[21].

Diagnosticul etiologic este foarte important în PDS/PVM și are drept scop îngustarea spectrului antibacterian și prevenirea rezistenței antimicrobiene[1-3].

Pentru diagnosticul etiologic în PDS bacteriene se recomandă examenul bacteriologic al secrețiilor respiratorii obținute neinvaziv: expectorație spontană, spută indusă, aspirație nazo-traheală la pacienții care nu pot expectora, aspirație endotraheală la pacienții

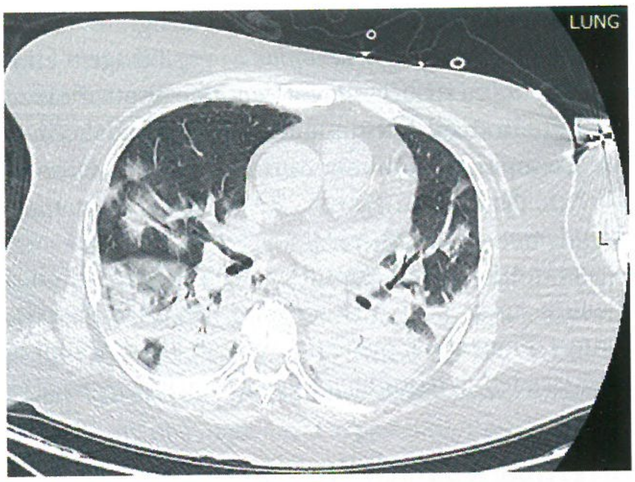


FIGURA 6. CT pulmonară nativă. Pacientă cu formă critică de COVID-19. Condensări la nivelul lobilor inferiori pulmonari; opacități de tip „sticlă mată" subpleural bilateral. *Colecția Dr. Costin Minoiu, Spitalul Clinic de Urgență București.*

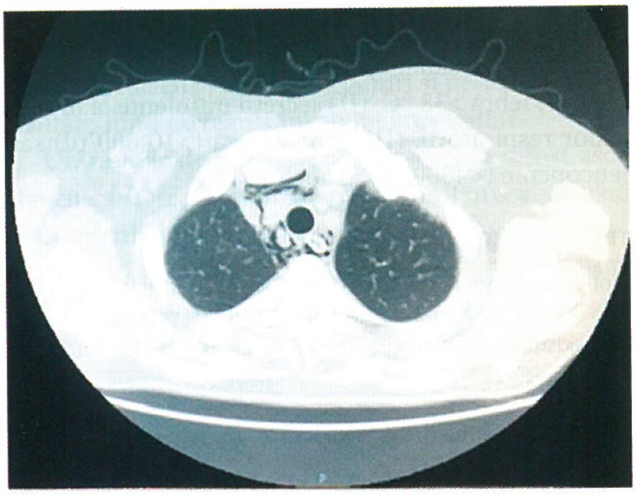


FIGURA 7. CT pulmonară nativă. Pacient cu COVID-19. Pneumomediastin spontan.

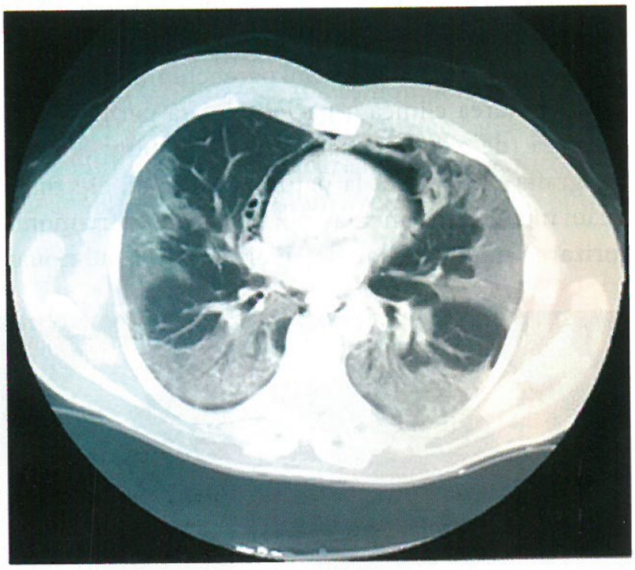


FIGURA 8. CT pulmonară nativă. Pacient cu COVID-19. Opacități de tip „sticlă mată", cu dispoziție periferică, bilaterale. Pneumomediastin spontan.

cu PDS severă care necesită intubație și ventilație mecanică[1,2].

Recomandările privind diagnosticul etiologic în PVM bacteriană diferă între ghidurile ERS/ESICM/ESMID/ALAT și IDSA/ATS. Ghidul european recomandă culturile cantitative ale probelor din căile aeriene distale, obținute invaziv (bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar – LBA, brosaj bronșic cu probă protejată). Avantajele sunt identificarea corectă a agentului patogen, a sensibilității la antibiotice și evitarea contaminării cu microorganisme nepatogene (de exemplu, stafilococi coagulazo-negativi). Dezavantajele sunt reprezentate de: necesitatea unor medici cu experiență în bronhoscopie, compromiterea tranzitorie a schimburilor gazoase, cu agravarea insuficienței respiratorii în timpul procedurii, și costurile ridicate. Ghidul american recomandă recoltarea neinvazivă (aspirat endotraheal) de probe biologice și culturi semicantitative. Recomandarea se bazează pe faptul că nu există dovezi certe că recoltarea invazivă a probelor bacteriologice și culturile cantitative ameliorează prognosticul pacientului, comparativ cu recoltarea neinvazivă și culturile calitative. Recoltarea neinvazivă este mai rapidă, mai ieftină, nu necesită personal cu competențe speciale și nu este însoțită de evenimente adverse intraprocedurale. Există și îngrijorarea legată de fixarea pragului de $>10^3$ UFC/ml pentru PSB și de $>10^4$ UFC/ml pentru LBA, pentru a întrerupe antibioterapia care ar putea duce la un tratament antibacterian insuficient[1,2]. Rezultatul culturilor este influențat de administrarea anterioară a antibioticelor.

Hemoculturile au un rol limitat în diagnosticul etiologic al PDS/PVM. 25% din culturile pozitive au o sursă extrapulmonară a infecției, identificând bacterii tratate inadecvat de antibioterapia empirică pentru PDS/PVM. O parte pot fi contaminate cu microorganisme nepatogene (de exemplu, stafilococi coagulazo-negativi), ducând la un tratament antibiotic nejustificat. Cu toate acestea, recoltarea de hemoculturi la pacienții cu PDS/PVM este recomandată de ambele ghiduri[1,2].

Tehnicile moderne de diagnostic molecular (RT-PCR, *multiple PCR syndromic tests*) pot oferi un diagnostic etiologic într-un timp scurt (de exemplu, în PDS/PVM cauzate de virusuri, microorganisme atipice), precum și informații despre prezența genelor care determină rezistența la antibiotice. De exemplu, BioFire FilmArray Pneumonia Panel testează probe din spută, aspiratul endotraheal, BAL pentru 33 de potențiali patogeni, printre care analiza semicantitativă pentru 15 bacterii, astfel încât se poate aprecia dacă microorganismul identificat este patogen sau colonizator, se pot identifica bacterii atipice, 9 virusuri și prezența genelor care codează rezistența la antibiotice: carbapenemaze, beta-lactamaze cu spectru extins, rezistența la meticilină[22,23]. Diagnosticul molecular este folosit și în cazul infecției cu bacilul Koch. Testul Genexpert detectează într-un timp scurt ADN-ul *Mycobacterium tuberculosis*, având o precizie mai mare față de frotiul Ziehl-Neelsen.

Testele serologice sunt utile în infecțiile virale și în cele cu microorganisme atipice. Prezența anticorpilor de tip IgM este diagnostică pentru o infecție acută. Creșterea de peste 4 ori a titrului de anticorpi de tip Ig G între faza acută și faza de convalescență este diagnostică pentru o infecție acută[10].

Biomarkerii inflamatori folosiți frecvent în practica clinică, proteina C reactivă (CRP) și procalcitonina (PCT), sunt mai puțin utili în diagnosticul PDS/PVM, pacienții spitalizați, în special cei din secțiile de terapie intensivă, având, de regulă, cauze multiple de inflamație. Decizia de inițiere a tratamentului antibiotic empiric pentru PDS/PVM trebuie să se facă pe baza criteriilor prezentate mai sus (Tabelul 9), și nu pe baza valorilor CRP și/sau PCT. Valorile crescute ale PCR, PCT se asociază cu un prognostic nefavorabil. Ghidurile nu fac o recomandare clară privind frecvența cu care acești biomarkeri să fie repetați în cursul tratamentului. Atât ghidul european, cât și ghidul american nu recomandă să se folosească determinări succesive ale PCT cu scopul de a reduce durata tratamentului antibiotic, în cazul pacienților la care este anticipată o durată standard a antibioterapiei (aproximativ 7 zile). Se recomandă însă folosirea PCT împreună cu criteriile clinice atunci când se ia în discuție întreruperea tratamentului antibiotic, în circumstanțe speciale care ar putea necesita o durată a antibioterapiei mai mare decât cea standard [de exemplu, antibioterapie inițială neadecvată, pacienți imunocompromiși sever (neutropenie, transplant de celule stem, patogeni cu rezistență crescută la antibiotice (*Pseudomonas, Acinetobacter, Enterobacter*), antibiotice de linia a doua (colistin, tigeciclină)][1,2].

Examenul microscopic al frotiului obținut din produsele biologice recoltate (spută, secreții nazofaringiene, secreții endotraheale, lichid de lavaj bronhoalveolar) este unul adjuvant în diagnosticul etiologic al PDS/PVM. Colorația efectuată în mod obișnuit este Gram. Dacă frotiul Gram evidențiază bacili Gram-negativi, tratamentul empiric pentru *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent ar putea să nu fie inițiat, cu condiția ca frotiul realizat să fie de bună calitate. Colorațiile speciale mai des solicitate sunt Ziehl-Neelsen, pentru bacilii acid-alcoolo-rezistenți (micobacterii), și colorația argentică, în cazul pacienților imunocompromiși cu suspiciune de infecție cu *Pneumocystis jiroveci*.

Clasificarea bolii

Folosirea scorurilor de severitate în managementul pacientului cu pneumonie comunitară este recomandată de ghidurile în vigoare. În PDS/PVM, scorurile de severitate au o importanță mai redusă. Ghidul american recomandă inițierea tratamentului antibiotic dacă sunt îndeplinite criteriile clinice de diagnostic al PDS/PVM (Tabelul 3), și nu pe baza criteriilor clinice și a scorului clinic modificat al infecției pulmonare („modified Clinical Pulmonary Infection Score", CPIS). Ghidul european recomandă calcularea scorurilor de severitate ca parte integrantă a evaluării clinice a pacientului cu PDS/PVM, alături de termometrizare, aprecierea volumului și purulenței secrețiilor traheobronșice, radiografie pulmonară pentru urmărirea rezoluției, hemogramă, gazometrie arterială cu determinarea indicelui Horowitz (pO_2/FiO_2)[1,2].

Scorurile de severitate folosite sunt scorul clinic modificat al infecției pulmonare (CPIS), scorul SOFA („Sequential Organ Failure Assessment") și scorul APACHE II („Acute Physiologic Assessment of Chronic Health Evaluation II") (Tabelele 10A, 10B).

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al PDS/PVM se va face cu:

- insuficiența cardiacă congestivă;
- tromboembolia pulmonară / infarctul pulmonar;
- atelectazia;
- pneumopatiile interstițiale difuze (de exemplu, pneumonia criptogenă în organizare);
- pneumonita de hipersensibilitate (de exemplu, indusă de medicamente);
- sindromul de aspirație traheobronșică;
- hemoragia alveolară.

Pentru diagnosticul diferențial sunt necesare una sau mai multe investigații imagistice, precum examenul CT cu substanță de contrast, ecocardiografia, ecografia pulmonară (mai ales în situația pacientului critic, dificil de transportat), bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar[10].

Tratament

Alegerea tratamentului antibiotic empiric inițial al PVM se bazează pe următoarele:

TABELUL 10A. Scorul CPIS modificat

Criteriu	Valoare	Puncte
Temperatura	36–38,4 °C	0
	38,5–39,8 °C	1
	<36 sau >39 °C	2
Leucocite	4 000–11 000	0
	<4 000 sau >11 000	1
	Peste 50% leucocite tinere	2
Secreții pulmonare	Absența secrețiilor pulmonare	0
	Secreții nepurulente	1
	Secreții pulmonare purulente	2
Oxigenare (pO_2/FiO_2)	>240 sau semne de SDRA*	0
	≤240, fără semne de SDRA*	2
	Infiltrate	2
Radiografia pulmonară	Infiltrate diseminate	1
	Infiltrate localizate	2
Interpretare	Pneumonie improbabilă	0–6
	Pneumonie probabilă	7–12

TABELUL 10B. Scorul SOFA

Variabilă	Scor				
	0	1	2	3	4
Respirator	PaO_2/FiO_2>400	PaO_2/FiO_2<400	PaO_2/FiO_2<300	PaO_2/FiO_2<200	PaO_2/FiO_2<100
Cardiovascular TAM*	>70 mm Hg	<70 mm Hg	Dopamină ≤5 mg/kg/min. sau dobutamină	Dopamină >5 mg/kg/min.	Dopamină >15 mg/kg/min.
Ficat (bilirubina) mg/dl	<1,2	1,2–1,9	2–5,9	6–11,9	<6
Renal (creatinina) mg/dl	<1,2	1,2–1,9	2–3,4	3,5–4,9 sau <500 ml urină/zi	>5 sau <200 ml urină/zi
Coagulare (plachete) × 10^3	>150	<150	<100	<50	< 20
Neurologic (GCS**)	15	13–15	10–12	6–9	<6

**TAM – tensiunea arterială medie*
***GCS – Glasgow Coma Scale*

- datele locale privind microorganismele implicate frecvent în infecțiile nosocomiale și rezistența acestora la antibiotice. Ghidul IDSA/ATS recomandă ca spitalele să pună la dispoziție distribuția locală a germenilor asociați PVM și sensibilitatea acestora la antibiotice^{1,2};
- acoperirea *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* și a altor bacili Gram-negativi este recomandată întotdeauna ^{1,2};
- schema terapeutică va acoperi *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA), dacă pacientul are factori de risc pentru rezistența antimicrobiană (Tabelul 11), este tratat în unități de terapie intensivă în care peste 10-20% din tulpinile de *Staphylococcus aureus* izolate sunt meticilino-rezistente, sau este tratat în unități de terapie intensivă în care prevalența MRSA nu este cunoscută (Tabelul 12)^{1,2};
- schema terapeutică va acoperi *Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil (MSSA), dacă pacientul nu are factori de risc pentru rezistența antimicrobiană (Tabelul 11), este tratat în unități de terapie intensivă în care sub 10-20% din tulpinile de *Staphylococcus aureus* izolate sunt meticilino-rezistente (Tabelul 12)^{1,2}.

TABELUL 11. Factorii de risc pentru PVM cu germeni multirezistenți^{1,2}

Utilizarea de antibiotice administrate intravenos în ultimele 90 de zile
Șocul septic în momentul diagnosticului PVM
PVM precedată de sindrom de detresă respiratorie acută
Cinci sau mai multe zile de spitalizare anterior diagnosticului de PVM
Terapia de substituție renală anterior diagnosticului de PVM

TABELUL 12. Antibioticele recomandate pentru tratamentul empiric al *Staphylococcus aureus* în PVM

Antibiotice active pe MRSA	Antibiotice active pe MSSA în PVM*
Glicopeptide Vancomicină 15 mg/kg i.v. la 12 ore (doză de încărcare de 25-30 mg/kg, în caz de PVM severă)**	Ureidopeniciline Piperacilină/tazobactam 4,5 g la 6 ore
Oxazolidindione Linezolidă 600 mg i.v. la 12 ore	Cefalosporine Cefepimă 2 g i.v. la 8 ore
	Fluorochinolone Levofloxacină 750 mg i.v. la 24 ore
	Carbapeneme Imipenem 500 mg i.v. la 6 ore Meropenem 1g i.v. la 8 ore

** Oxacilina, nafcilina, cefazolina sunt recomandate, de regulă, pentru MSSA, însă nu sunt neapărat necesare în tratamentul empiric al PVM, dacă în schema de tratament intră unul dintre agenții enumerați mai sus.*
*** Doza se ajustează în funcție de clearance-ul la creatinină.*

- se recomandă includerea în schema terapeutică a două antibiotice anti-*Pseudomonas aeruginosa* din clase diferite, dacă pacientul prezintă factori de risc pentru rezistența antimicrobiană (Tabelul 11), este tratat în unități de terapie intensivă în care peste 10% din tulpinile de Gram-negativi izolate sunt rezistente la unul dintre antibioticele active în mod obișnuit pe germenii Gram-negativi (Tabelul 13)^{1,2};
- se recomandă monoterapia anti-*Pseudomonas aeruginosa*, dacă pacientul nu prezintă factori de risc pentru rezistența antimicrobiană (Tabelul 11), este tratat în unități de terapie intensivă în care sub 10% din tulpinile de Gram-negativi izolate sunt rezistente la unul dintre antibioticele active în mod obișnuit pe germenii Gram-negativi (Tabelul 13)^{1,2};
- aminoglicozidele nu sunt recomandate în monoterapie^{1,2};
- se recomandă includerea în schema terapeutică a două antibiotice anti-*Pseudomonas aeruginosa*, dacă pacientul prezintă afecțiuni pulmonare cronice asociate cu risc crescut de infecție cu germeni Gram-negativi (de exemplu, bronșiectazii, fibroză chistică)^{1,2}.

Alegerea tratamentului antibiotic empiric inițial al PDS se bazează pe:

TABELUL 13. Antibioticele recomandate pentru tratamentul empiric al *Pseudomonas aeruginosa*^{2}

Antibiotice active pe Gram-negativi, inclusiv pe *Pseudomonas aeruginosa* (structură beta-lactam)	Antibiotice active pe Gram-negativi, inclusiv pe *Pseudomonas aeruginosa* (structură non-beta-lactam)
Ureidopeniciline Piperacilină/tazobactam 4,5 g i.v. la 6 ore	Fluorochinolone Ciprofloxacina 400 mg i.v. la 8 ore Levofloxacina 750 mg i.v. la 24 de ore
Cefalosporine Cefepimă 2 g i.v. la 8 ore Ceftazidimă 2 g i.v. la 8 ore	Aminoglicozide* Amikacină 15-20 mg/kg i.v. la 24 de ore Gentamicină 5-7 mg/kg i.v. la 24 de ore Tobramicină 5-7 mg/kg i.v. la 24 de ore
Carbapeneme Imipenem 500 mg i.v. la 6 ore Meropenem 1 g i.v. la 8 ore	Polimixine* Colistină** 5 mg/kg i.v. (doza de încărcare urmată de 2,5 mg/kg × (1,5 ClCr + 30) i.v. la 12 ore Polimixina B 2,5-3 mg/kg/zi în 2 doze/zi i.v.
Monobactami Aztreonam 2 g i.v. la 8 ore	

** Doza va fi ajustată în funcție de clearance-ul la creatinină*
*** 1 000 000 UI colistină sunt echivalente cu 30 mg*

- datele locale privind microorganismele implicate în etiologia PDS și sensibilitatea acestora la antibiotice[1,2];
- schema terapeutică va acoperi *Staphylococcus aureus* MRSA, dacă pacientul prezintă un factor de risc pentru infecția cu MRSA (de exemplu, are tratament antibiotic intravenos în ultimele 90 de zile, este tratat în unități în care peste 20% din tulpinile de *Staphylococcus aureus* izolate sunt meticilino-rezistente sau prevalența MRSA nu este cunoscută) sau prezintă risc crescut de mortalitate (de exemplu, necesitate de ventilație mecanică drept urmare a severității PDS, șoc septic). Antibioticele recomandate sunt vancomicina și linezolida (Tabelul 14)[1,2];
- schema terapeutică va acoperi *Staphylococcus aureus* MSSA dacă pacientul nu prezintă factori de risc pentru infecția cu MRSA și nu are un risc crescut de mortalitate. Antibioticele recomandate în această situație sunt piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacina, imipenemul, meropenemul (Tabelul 14)[1,2];
- schema terapeutică va acoperi *Pseudomonas aeruginosa* și alți bacili Gram-negativi[1,2];
- schema terapeutică va include două antibiotice anti-*Pseudomonas aeruginosa* din clase diferite, dacă pacientul prezintă o afecțiune pulmonară cronică asociată cu risc crescut de infecție cu germeni Gram-negativi (de exemplu, bronșiectazii, fibroză chistică) sau are un risc crescut de mortalitate (Tabelul 14)[1,2];
- aminoglicozidele nu sunt recomandate în monoterapie atunci când se consideră oportună monoterapia anti-*Pseudomonas aeruginosa*/bacili Gram-negativi[1,2].

Aprecierea corectă a riscului de PVM/PDS cu microorganisme multirezistente asigură un tratament empiric inițial eficient, evitând riscul tratamentului excesiv, cu dezavantaje precum efecte secundare ale antibioticelor, rezistența la antibiotice și infecția cu *Clostridioides difficile*[1,2].

După obținerea rezultatelor probelor bacteriologice recoltate, se recomandă dezescaladarea tratamentului și tratamentul antibiotic țintit, conform antibiogramei[1,2].

Dacă în culturi se izolează *Staphylococcus aureus* MRSA, se va administra vancomicină sau linezolidă. Alegerea între cele două antibiotice se face ținând cont de comorbiditățile pacientului (funcția renală, prezența anemiei, tratamentul concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei)[1,2].

Dacă în culturi se izolează *Pseudomonas aeruginosa*, se va administra tratamentul conform antibiogramei, cu mențiunea că aminoglicozidele nu sunt recomandate în monoterapie. Pentru pacienții cu risc crescut de mortalitate (necesitate de ventilație mecanică, șoc septic) se recomandă două antibiotice la care *Pseudomonas aeruginosa* este sensibil. În afara acestei situații, se recomandă monoterapia conform antibiogramei[1,2].

Dacă în culturi se izolează bacili Gram-negativi producători de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL), se va administra antibioticul conform antibiogramei[1,2].

În cazul în care în culturi se izolează *Acinetobacter*, se va administra un antibiotic din clasa carbapenemelor sau ampicilină/sulbactam, dacă tulpinile izolate sunt sensibile la acestea. În cazul unor tulpini sensibile doar la polimixine, se vor administra colistina sau polimixina B intravenos și tratament inhalator adjuvant cu colistină[1,2].

TABELUL 14. Antibioticele recomandate pentru tratamentul empiric al PDS[2]

Risc scăzut de mortalitate, fără factori de risc pentru MRSA	Risc scăzut de mortalitate, factori de risc pentru MRSA	Risc crescut de mortalitate, factori de risc pentru MRSA
Un antibiotic din: Piperacilină-tazobactam 4,5g i.v. la 6 ore Cefepimă 2 g i.v. la 8 ore Levofloxacină 750 mg i.v. la 24 de ore Imipenem 500 mg i.v. la 6 ore Meropenem 1 g i.v. la 8 ore	Un antibiotic din: Piperacilină-tazobactam 4,5 g i.v. la 6 ore Cefepimă sau Cetazidimă 2 g i.v. la 8 ore Levofloxacină 750 mg i.v. la 24 de ore sau Ciprofloxacină 400 mg i.v. la 8 ore Imipenem 500 mg i.v. la 6 ore Meropenem 1g i.v. la 8 ore Aztreonam 2 g i.v. la 8 ore PLUS Vancomicină 15 mg/kg i.v. la 12 ore (doză de încărcare de 25-30 mg/kg ×1 în caz de PVM severă)** SAU Linezolidă 600 mg i.v. la 12 ore	Două antibiotice din:* Piperacilină-tazobactam 4,5 g i.v. la 6 ore Cefepimă sau Cetazidimă 2 g i.v. la 8 ore Levofloxacină 750 mg i.v. la 24 de ore sau Ciprofloxacină 400 mg i.v. la 8 ore Imipenem 500 mg i.v. la 6 ore Meropenem 1 g i.v. la 8 ore Amikacină 15-20 mg/kg i.v. la 4 de ore** Gentamicină 5-7 mg/kg i.v. la 4 de ore** Tobramicină 5-7 mg/kg i.v. la 24 de ore** Aztreonam 2 g i.v. la 8 ore PLUS Vancomicină 15 mg/kg i.v. la 12 ore (doza de încărcare de 25-30 mg/kg, în caz de PVM severă)** SAU Linezolidă 600 mg i.v. la 12 ore

** Se va evita asocierea a două antibiotice cu nucleu beta-lactamic*

*** Doza se ajustează în funcție de clearance-ul la creatinină*

Durata recomandată a tratamentului antibiotic este de 7 zile. Se va modifica în funcție de evoluția clinică, biologică și radiologică a pacientului[1,2].

Ghidurile actuale nu recomandă tratament antibiotic pentru traheobronșita asociată ventilației mecanice[1,2].

Așa cum a fost menționat mai sus, un agent etiologic frecvent al PDS/PVM este SARS-CoV-2. Tratamentul infecției cu SARS-CoV-2 are viză etiologică (antiviral) și patogenică (antiinflamator și imunomodulator). Decizia de a trata infecția cu SARS-CoV-2 se va baza pe existența factorilor de risc pentru progresia spre o formă severă de boală (vârsta >65 de ani, prezența comorbidităților: astm bronșic, boală pulmonară obstructivă cronică, boli interstițiale pulmonare, bronșiectazii, hipertensiune pulmonară, boală renală cronică, boli neoplazice – în special hemopatii maligne), diabet zaharat, boli hepatice cronice, boli cerebrovasculare, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, infecție cu HIV, obezitate, imunodeficiențe primare sau secundare, nevaccinați), interacțiuni medicamentoase și severitatea simptomelor[24].

Opțiunile de tratament antiviral sunt remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir și anticorpii monoclonali, eficiența fiind mai mare dacă este instituit precoce. Cel mai des folosit este remdesivir, un analog nucleozidic ce inhibă ARN polimeraza, doza fiind de 200 mg intravenos în prima zi, urmată de 100 mg i.v. până la 5 zile. Durata tratamentului se poate prelungi până la 10 zile, dacă evoluția este nefavorabilă. Nu este indicat pacienților cu rată de filtrare glomerulară <30 ml/min. și pacienților cu valori ale transaminazelor ≥ 5 ori limita superioară a normalului. Este indicat pacienților simptomatici cu factori de risc pentru progresia spre o formă severă de boală, pacienților cu forme moderate și severe de boală. Nu a demonstrat însă beneficii privind reducerea mortalității la pacienții cu forme critice de boală [(ventilație mecanică, oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO)] [25].

Antiinflamatoarele steroidiene au demonstrat un beneficiu privind reducerea mortalității la pacienții cu forme severe și critice de boală. Dexametazona 6 mg i.v. sau p.o. ori alt corticosteroid în doza echivalentă se recomandă pacienților cu forme severe (SpO_2 ≤94% în aerul ambiant) și forme critice (ventilație mecanică, șoc septic, ECMO), timp de 10 zile sau până la externare[26,27].

În cazul evoluției nefavorabile, cu persistența sindromului inflamator (CRP >75 mg/l) se pot asocia imunomodulatoare (tocilizumab, sarilumab, baricitinib, tofacitinib). Baricitinib a demonstrat cel mai mare beneficiu la pacienții cu forme severe de COVID-19 și necesitatea de oxigenoterapie pe canulă nazală cu flux crescut sau ventilație mecanică noninvazivă. Tofacitinib a demonstrat beneficii la pacienții cu forme severe de COVID-19 și necesitatea de oxigenoterapie suplimentară sau oxigenoterapie pe canulă nazală cu flux crescut[26]. Anakinra, un inhibitor al interleukinei 1 (Il-1), aprobat în timpul pandemiei pentru tratamentul COVID-19, nu este recomandată în prezent uzual la pacienții cu forme severe de boală, neavând niciun efect asupra reducerii mortalității și duratei spitalizării[26].

Tratamentul anticoagulant reprezintă o parte importantă în managementul pacientului cu COVID-19. S-a dovedit că tratamentul anticoagulant cu heparină în doză terapeutică la pacienții spitalizați non-critici aduce beneficii privind supraviețuirea, reducerea necesarului de ventilație mecanică și de suport circulator, comparativ cu tratamentul anticoagulant în doză profilactică[26,28,29] La pacienții critici, însă, tratamentul anticoagulant în doză terapeutică nu a demonstrat beneficii, comparativ cu doza profilactică. Prin urmare, la această categorie de pacienți, indicația este de tratament anticoagulant cu heparină în doză profilactică[26,29,30].

Evoluție. Complicații

Peste jumătate din pacienții diagnosticați cu PDS/PVM dezvoltă complicații. Printre acestea se numără insuficiența respiratorie, în unele situații cu necesitatea de ventilație mecanică, revărsat pleural, empiem, sepsis și șoc septic, leziune renală acută, metastaze septice, abcese pulmonare, disfuncții multiple de organ. Alte complicații sunt creșterea riscului de tromboembolism venos (tromboză venoasă profundă, tromboembolism pulmonar), ulcerul de stres (în special la pacienții din secțiile de terapie intensivă), hemoragiile digestive, pneumoperitoneul, pneumotoraxul, pneumomediastinul (la pacienții ventilați mecanic), leziunile de decubit.

Trebuie acordată atenție sporită și complicațiilor asociate tratamentului. Frecvent întâlnite sunt infecția cu *Clostridioides difficile*, nefrita tubulointerstițială acută, necroza tubulară acută (de exemplu, vancomicina, colistina, aminoglicozidele), anemia/pancitopenia (de exemplu, linezolida), rezistența la antibiotice. Pentru a reduce impactul nefavorabil asupra pacientului, sunt necesare utilizarea judicioasă a antibioticelor, alegerea/adaptarea dozelor în funcție de comorbidități și medicația concomitentă, alături de urmărirea parametrilor de laborator.

Prognosticul și monitorizarea bolii

PDS/PVM și apariția complicațiilor au un impact negativ asupra supraviețuirii, rata de mortalitate atingând 70% în PDS/PVM[1,10].

Monitorizarea clinică (curba febrilă, tensiunea arterială, alura ventriculară, SpO_2, frecvența respiratorie, caracterul tusei, al sputei, examenul clinic al aparatului respirator, starea de conștiență) și paraclinică (imagistică: radiografie pulmonară, CT pulmonară, ecografie pulmonară, și biologică: markeri de inflamație, hemogramă, funcție renală, culturi etc.) au drept rezultat diagnosticul precoce, corect al PDS/PVM și al complicațiilor.

DE REȚINUT

- **Pneumonia dobândită în spital (PDS)** reprezintă infecția parenchimului pulmonar cauzată de microorganisme prezente în mediul spitalicesc. Apare după mai mult de 48 de ore de spitalizare, la pacienți care nu au necesitat ventilație mecanică, perioada de incubație fiind de cel puțin două zile[1,2].
- **Pneumonia asociată ventilației mecanice (PVM)** reprezintă infecția parenchimului pulmonar cauzată de microorganisme prezente în mediul spitalicesc, mai exact în unitățile de terapie intensivă, ce apare după cel puțin 48 de ore de ventilație mecanică.
- PDS/PVM pot fi cauzate de microorganisme diverse: bacterii, fungi, virusuri. Motivele de îngrijorare sunt rezistența multiplă la antibiotice și terenul pe care se grefează (de multe ori pacienți vârstnici, cu multiple comorbidități).
- Diagnosticul clinic de PDS/PVM capătă acuratețe dacă imagistic se evidențiază infiltrate alveolo-interstițiale, condensări, opacități de tip „sticlă mată“ nou apărute sau în progresie față de cele preexistente, iar pacientul prezintă două sau mai multe din următoarele trei criterii: (I) febră >38°C, (II) secreții purulente la nivelul căilor respiratorii, (III) leucocitoză (>10 000/μl) sau leucopenie (<4000/μl).
- Diagnosticul etiologic este întotdeauna recomandat în PDS/PVM.
- Alegerea tratamentului antibiotic empiric inițial se bazează pe următoarele:
  - datele locale privind microorganismele implicate frecvent în infecțiile nosocomiale și rezistența acestora la antibiotice;
  - acoperirea *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și a altor bacili Gram-negativi este întotdeauna recomandată.
- Durata recomandată a tratamentului antibiotic este de 7 zile. Se va modifica în funcție de evoluția clinică, biologică și imagistică a pacientului.
- Peste jumătate din pacienții diagnosticați cu PDS/PVM dezvoltă complicații: insuficiența respiratorie, în unele situații cu necesitatea ventilațiilor mecanice, revărsat pleural, empiem, sepsis și șoc septic, injurie acută a rinichiului, metastaze septice, abcese pulmonare, disfuncții multiple de organ.

Bibliografie

1. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2017;50(3):1700582.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(5):e61–e111.
3. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45–e67.
4. “Comitê Technique National des Infections Nosocomiales.“ Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales. *Eurosurveillance Weekly.* 1997;36:161–163.
5. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(13):1198–1208.
6. Kim B-G, Kang M, Lim J, et al. Comprehensive risk assessment for hospital-acquired pneumonia: sociodemographic, clinical, and hospital environmental factors associated with the incidence of hospital-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):21.
7. Hassan EA, Elsaman SE Abdelmotalb. Relationship between ventilator bundle compliance and the occurrence of ventilator-associated events: a prospective cohort study. *BMC Nurs.* 2022;21(1):207.

8. Sikora A, Zahra F. Nosocomial Infections. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
9. Chen G, Chen S, Tien K, et al. Epidemiology and disease burden among hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia patients in a tertiary care hospital. *Res Sq.* 2022;Preprint.
10. Shi Y, Huang Y, Zhang T-T, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 Edition). *J Thorac Dis.* 2019;11(6):2581–2616.
11. Juhn YJ, Wi C-I, Takahashi PY, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2250634.
12. Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020;323(20):2085.
13. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *International Journal of Infectious Diseases.* 2012;16(5):e321–e331.
14. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):646.
15. Sharma A, Goel A. Mucormycosis: risk factors, diagnosis, treatments, and challenges during COVID-19 pandemic. *Folia Microbiol (Praha).* 2022;67(3):363–387.
16. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191–1210.
17. Roquilly A, Torres A, Villadangos JA, et al. Pathophysiological role of respiratory dysbiosis in hospital-acquired pneumonia. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):710–720.
18. Tarsia P, Aliberti S, Cosentini R, et al. Hospital – acquired pneumonia. *Breath.* 2005;1(4):297–301.
19. Korvik J, Hackett A, Yu VL, et al. Klebsiella pneumoniae in the modern era. *South Med J.* 1991;84(2):200–204.
20. Macfarlane J, Rose D. Radiographic features of staphylococcal pneumonia in adults and children. *Thorax.* 1996;51(5):539–540.
21. Churruca M, Martínez-Besteiro E, Couñago F, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical radiological characteristics. *World J Radiol.* 2021;13(10):327–343.
22. Karolyi M, Pawelka E, Hind J, et al. Detection of bacteria via multiplex PCR in respiratory samples of critically ill COVID-19 patients with suspected HAP/VAP in the ICU. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(9–10):385–390.
23. Lung M, Codina G. Molecular diagnosis in HAP/VAP. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):487–494.
24. CDC. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. 2023. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html#print [Last accessed: 5/25/2023].
25. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet.* 2022;399(10339):1941–1953.
26. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, 2023.
27. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. n.d. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ [Last accessed: 5/25/2023].
28. The ATTACC A-4a and R-CI. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(9):790–802.
29. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2022;20(10):2214–2225.
30. The ATTACC ACTIV-4a and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(9):777–789.

Capitolul 3
Astmul bronșic

Laura Sorina Diaconu, Corina Silvia Pop

Definiție

Astmul bronșic este o boală eterogenă, caracterizată de inflamația cronică a căilor aeriene, definită ca o afecțiune respiratorie cu simptomatologie (wheezing, tuse, dispnee predominant expiratorie, senzație de presiune toracică) variabilă în timp și ca intensitate.[1] Este o boală episodică, manifestările acute fiind intercalate între perioade asimptomatice.[2]

Factorii de risc sunt stimulii care pot să declanșeze sau să contribuie la dezvoltarea astmului, și sunt reprezentați de predispoziția genetică, sex, vârstă, obezitate, statusul socioeconomic, urbanizare, alergenii din mediu, expunerea la fumul de tutun.[3]

Factorul declanșator este un stimul care determină agravarea simptomatologiei și/sau scăderea fluxului de aer, fiind definit de ghidul *Global Initiative for Asthma* (GINA) drept un factor de mediu care agravează tranzitoriu, acut, simptomatologia astmatică.

Date epidemiologice

International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) și *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) au demonstrat o creștere a prevalenței astmului din anul 1960.[1]

Incidența estimată a astmului bronșic este de 2,6-4/1 000 persoane/an în Marea Britanie și de 3-4% în lume, variind între 8% la adulți și 20% la copii.[3] Mulți copii cu hiperreactivitate bronșică și wheezing, mai ales cei sub 5 ani, sunt incorect diagnosticați cu astm, din cauza dificultăților de diagnostic la această vârstă.[4] Conform ghidului GINA 2021, prevalența astmului bronșic este de aproximativ 18% la nivelul populației generale în lume.[3]

Astmul bronșic apare la toate vârstele, predominând însă la vârste tinere: 50% din cazuri apar până la vârsta de 10 ani, aproape o treime până la vârsta de 40 de ani.[2]

Prevalența este din ce în ce mai mare în ultimii ani, datorită creșterii posibilităților de diagnostic, din cauza modificării modului de viață, creșterii expunerii la alergeni, scăderii numărului de infecții respiratorii în copilărie, precum și accentuării poluării astmosferice.[5]

Etiopatogenie

A. Etiologia

Factorii de risc pentru apariția astmului bronșic sunt reprezentați de:

1. *Factorii predispozanți* (predispun la apariția bolii)

Atopia reprezintă cel mai important factor predispozant pentru apariția astmului, prezentă la aproximativ 30% din populația generală.[5]

Se caracterizează prin prezența inconstantă a bolilor atopice (astm alergic, rinită alergică, dermatită atopică, urticarie).

2. *Factorii cauzali* (determină apariția bolii la cei predispuși):

a) Aeroalergenii = alergenii din aerul atmosferic:
- alergenii de interior (acarieni – *Dermatophagoides pteronyssimus*, *D. farinae*, animale de casă, gândaci, fungi);
- alergenii de exterior (polenuri, fungi).

b) Sensibilizanții profesionali (brutari, prelucrarea bumbacului, prelucrarea lemnului, profesii medicale, veterinari, industria detergenților, industria plasticului, vopsitorie, prelucrarea cauciucului).

c) Aspirina și alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), mai ales la pacienții cu polipoză nazală sau sinuzită asociată.

3. *Factorii adjuvanți*:
- Fumatul pasiv al copiilor;
- Poluanții aerieni de exterior (rezultă din arderea produselor petroliere – monoxid de carbon, oxizi de sulf, oxizi de azot), care induc lezarea epiteliului bronșic și accesul mai facil al alergenilor;

- Poluanții aerieni de interior (oxid de azot, sulf, carbon, formaldehidă), rezultați în cursul preparării alimentelor sau încălzirii locuinței cu gaz metan, lemn, cărbune;
- Infecțiile respiratorii virale.[5]

Factorii de risc pentru exacerbarea astmului bronșic, numiți și **factori declanșatori,** determină exacerbări prin inducerea bronhoconstricției și/sau agravarea inflamației. Ei sunt diferiți pentru fiecare individ și, de asemenea, diferiți în timp pentru același individ:

a) Infecțiile respiratorii virale: rinovirusurile (mai ales la copii), virusul gripal, virusul respirator sincițial;
b) Poluanții aerieni (fumul de țigarete, de lemn, compuși organici volatili – uleiuri, vopsele, sprayuri cosmetice);
c) Sensibilizanții profesionali și AINS (la cei cu astm profesional și, respectiv, cu sensibilizare la aspirină);
d) Efortul fizic și hiperventilația;
e) Modificările atmosferice (umiditate foarte mare, temperaturi joase);
f) Aditivii alimentari (sulfiți);
g) Medicamentele (de exemplu beta-blocantele, care induc bronhoconstricție prin blocarea receptorilor beta-2 adrenergici din bronhii);
h) Comorbiditățile (rinosinuzitele cronice, polipoza nazală, refluxul gastroesofagian);
i) Diverse condiții fiziologice (exacerbări astmatice premenstrual).[5]

B. Patogenia

Cel mai important mecanism fiziopatologic în astm este inflamația, care conduce la creșterea reactivității bronșice la diferiți stimuli. Există mai multe tipuri de astm bronșic: alergic, non-alergic, mixt, astmul indus de efort, profesional, astmul indus de aspirină.

Fenotipurile sunt definite pe baza profilului inflamator din sputa indusă (fenotip eozinofilic, neutrofilic, paucigranulocitar și mixt granulocitar) ori din sânge (fenotip eozinofilic sau non-eozinofilic). Ele nu sunt întotdeauna în strânsă relație cu mecanismul patogenic subiacent, fiind variabile în timp.[3]

Astmul alergic (atopic) reprezintă cea mai frecventă formă de astm, cu debut în copilărie; mecanismul patogenic constă în reacția de hipersensibilitate de tip 1, mediată de imunoglobulinele E (IgE). La persoanele cu predispoziție genetică, alergenii induc un răspuns umoral, prin producția de IgE. La primul contact cu alergenul, celulele dendritice din epiteliul respirator preiau antigenul și îl prezintă limfocitelor de tip helper 2 (TH2). Acestea din urmă secretă interleukina 4 (IL4), ce activează limfocitele B, care, la rândul lor, produc IgE (care se atașează de celulele bazofile și mastocitare), interleukina 3 (IL3), ce stimulează secreția de mucus din glandele submucoase, interleukina 5 (IL5), ce activează eozinofilele locale. În momentul contactului repetat cu același alergen, acesta se fixează pe două IgE specifice de pe suprafața mastocitului, determinând degranularea mastocitului, urmată de eliberarea de mediatori. Unii dintre acești mediatori sunt sintetizați și depozitați în celule (mediatori preformați): histamina, factorul chemotactic pentru neutrofile al anafilaxiei (NCFA), cu rol în atragerea de neutrofile care, odată activate, eliberează radicali liberi cu efect proinflamator, factorul chemotactic pentru eozinofile al anafilaxiei (ECFA), ce atrage eozinofilele care, odată activate, eliberează o proteină bazică, ce favorizează eliberarea de mucus. Alți mediatori sunt neoformați: prostaglandine, tromboxanul A2, leucotriene (LT C4, D4, E4) cu rol bronhoconstrictor, factorul de necroză tumorală (TNFα), substanța lent reactivă a anafilaxiei (SRS-A).[3]

Reacția de hipersensibilitate are două etape:

1) etapa de răspuns imediat (apare în câteva minute), reprezentată de bronhoconstricție, creșterea permeabilității vasculare, hipersecreția de mucus.
2) etapa de răspuns întârziat (în câteva ore), care constă în recrutarea celulelor sangvine – leucocite, eozinofile, neutrofile, monocite, bazofile, limfocite.

Tabloul inflamator este dominat de eozinofile (endotipul TH2) și neutrofile (TH2). În exacerbarea astmului se recrutează TH1, care vor secreta TNFα și interferon. În astmul sever, nivelul crescut de TNFα poate produce rezistență la administrarea de corticosteroizi, precum și stimularea creșterii fibroblastelor, cu rol în agravarea simptomatologiei.[3]

Hiperreactivitatea bronșică la sportivi este explicată prin multiple mecanisme patogenice:

a) expunerea repetată la poluanții din aerul atmosferic (praf, combustibili fosili, gaze de eșapament, în cazul cicliștilor);
b) clorurarea apei din piscine determină inhalarea unei cantități importante de clor de către înotători;
c) expunerea în timpul verii la alergenii inhalatori accentuează rinita alergică;
d) vulnerabilitatea la infecțiile tractului respirator, ca urmare a activității fizice intense – la maratoniști;
e) hiperventilația din timpul efortului, inhalarea de aer rece și uscat determină stres osmotic asupra celulelor mucoasei respiratorii.

Asocierea *obezității* este importantă la pacientul astmatic, deoarece citokinele produse de țesutul adipos (IL6, adipokine, leptine, TNFα, inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului) determină scăderea răspunsului terapeutic la administrarea de corticosteroizi, iar creșterea indicelui de masă corporală este urmată de amplificarea reactivității bronșice.[5]

Pacienții astmatici au un risc de trei ori mai mare de boală de reflux gastro-esofagian, fiind posibil ca terapia bolii de reflux să le diminueze simptomele. Cei mai mulți pacienți cu astm (alergic/non-alergic) asociază rinită, iar un procentaj semnificativ (10-40%) dintre pacienții cu rinită alergică au și astm.[3]

Modificările histologice întâlnite în astm sunt reprezentate de inflamația cronică a căilor aeriene (infiltrat inflamator cu eozinofile și celule mononucleare), ce determină vasodilatație, cu extravazare plasmatică și edem, formarea de dopuri (din mucus, proteine, celule inflamatoare, resturi celulare) în lumenul căilor aeriene, hipertrofia musculaturii netede, creșterea numărului de celule caliciforme, depunerea de colagen sub membrana bazală, neoformarea de vase.[5]

Caracteristica fiziopatologică a astmului constă în reducerea diametrului căilor aeriene (determinată prin contracția musculaturii netede, edemul peretelui bronșic, stimularea secrețiilor mucoase), care determină:

- creșterea rezistenței în căile aeriene;
- hiperinflația plămânilor, hiperinflația toracelui;
- creșterea travaliului respirator;
- scăderea volumelor respiratorii forțate, a debitelor pulmonare;
- alterarea funcției mușchilor respiratori;
- modificarea reculului elastic al plămânilor;
- distribuția anormală a ventilației și perfuziei sangvine;
- alterări ale gazelor sangvine.[2]

Ventriculul drept și circulația pulmonară sunt afectate rareori în astm, supraîncărcarea acută moderată poate apărea în exacerbările severe, dar hipertensiunea pulmonară cronică și cordul pulmonar cronic apar extrem de rar.[5]

Limitarea fluxului de aer determină sindromul obstructiv, exprimat prin creșterea rezistenței la flux și scăderea debitelor expiratorii instantanee și medii, cu particularitatea din astm a reversibilității (demonstrată prin ameliorarea după bronhodilatator) și, respectiv, a variabilității în timp (pusă în evidență prin monitorizarea debitului expirator maxim (de vârf) (PEF – *peak expiratory flow*).[5]

Predispoziția genetică a astmului este sugerată de agregarea cazurilor în anumite familii, însă transmiterea nu este mendeliană, ci poligenică și incompletă. Au fost identificați loci genetici și gene candidate:

- regiunea 5q – asociată cu diverse fenotipuri, genele candidate corespund:
  a) receptorului β_2 adrenergic;
  b) receptorului de corticosteroid;
  c) citokinelor proinflamatoare (IL3, IL4, IL5, IL9, IL13);
  d) LTC4-sintetaza:
    - regiunea 11q – asociată cu prezența atopiei;
    - regiunea 14q – asociată cu atopia;
    - cromozomul 6, 12q, 13.[5]

Tabloul clinic

Manifestările clinice sunt reprezentate de tuse, dispnee, wheezing, senzația de constricție toracică. Simptomatologia este determinată de expunerea la diverși stimuli, se accentuează noaptea sau la trezire, este variabilă în timp și în intensitate.

La începutul atacului de astm, pacientul are senzație de constricție toracică, însoțită de tuse, urmată de wheezing în ambele faze ale respirației, expirație prelungită, prezentând tahipnee, tahicardie, hipertensiune arterială sistolică. În cazul unei crize severe/prelungite, este posibil ca murmurul vezicular să dispară, wheezingul să aibă o tonalitate înaltă, mușchii respiratori accesori să intre în acțiune și să apară pulsul paradoxal (semne de gravitate).[2]

La sfârșitul unui episod astmatic, tusea devine productivă, cu expectorație mucoasă, vâscoasă, care frecvent ia forma căilor aeriene distale (spiralele Curschmann – formațiuni spiralate determinate de precipitarea mucinei), la examenul microscopic fiind prezente eozinofile și cristale Charcot-Leyden (enzime eozinofilice cristalizate în formă de piramidă).[2]

Simptomele cu evoluție continuă, predominant dispneea cu caracter continuu, în pofida tratamentului adecvat, definesc astmul sever.[5]

La examenul fizic se pot pune în evidență semnele de obstrucție (expirație prelungită, raportul inspirație/expirație de 1/3, raluri sibilante și ronflante difuze) și semnele de hiperinflație (toracele cu diametrul antero-posterior crescut, diminuarea murmurului vezicular în obstrucțiile severe). Examenul fizic normal nu exclude astmul (obstrucție ușoară/în afara perioadelor de obstrucție).[5]

Severitatea astmului este apreciată retrospectiv (după administrarea tratamentului de control timp de câteva luni) drept astm ușor, moderat sau sever [(în funcție de frecvența simptomatologiei, valorile volumului expirator maxim pe secundă (VEMS), variabilitatea PEF] (Tabelul 1).

Astmul necontrolat îndeplinește unul dintre următoarele criterii:

a) Controlul slab al simptomelor: simptome frecvente, activitate limitată de prezența simptomatologiei, somn întrerupt, folosirea medicației de salvare.

TABELUL 1. Clasificarea severității astmului[6]

Variabile	Persistent ușor	Persistent moderat	Persistent sever
Simptome	Două/săptămână, dar nu mai mult de una/zi	Zilnic	Zilnic
Exacerbări	Scurte, pot afecta activitatea și somnul	Pot afecta activitatea și somnul	Frecvente
Simptome nocturne	Mai mult de două/lună	Mai mult de una/lună	Frecvente
Consum de β_2 agoniști	Ocazional	Zilnic	Zilnic
Limitarea activităților fizice	Fără limitare	Fără limitare	Activități limitate
VEMS sau PEF	≥80% din prezis	60-80% din prezis	≤60% din prezis
Variabilitatea VEMS sau PEF	20-30%	>30%	>30%

b) Exacerbări frecvente, cel puțin două/an, necesitatea de tratament cu corticosteroid oral sau cel puțin o exacerbare severă/an, care necesită spitalizare.
c) Necesitatea spitalizării sau a internării în secția de terapie intensivă în ultimele 12 luni.
d) Paraclinic: valoarea VEMS post-bronhodilatator <80% din valoarea prezisă.

Factorii care conduc la astmul necontrolat sunt:

- Tehnica inhalatorie incorectă;
- Aderența scăzută la tratament;
- Asocierea comorbidităților;
- Expunerea la alergeni.

Diagnosticul de astm bronșic la populațiile speciale

A1. Astmul ocupațional (profesional)

Simptomatologia indusă/agravată de expunerea la alergenii din mediul profesional (izocianați, făină, enzime proteice, adezivi, săruri de platină).[3]

A2. Astmul la gravide

Agravarea simptomatologiei este produsă predominant în al treilea trimestru de sarcină; se preferă administrarea medicației inhalatorii; există un risc crescut de preeclampsie, naștere prematură, greutate mică la naștere.[3]

A3. Astmul la sportivi

Prezența simptomatologiei provocate de efort nu este suficientă pentru diagnostic, se recomandă testarea hiperreactivității bronșice la efort, cu reducerea VEMS cu ≥10% din valoarea inițială.[3]

A4. Astmul la fumători

Imposibilitatea stabilirii diagnosticului corect de astm sau de bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) necesită îndrumarea către un centru de referință, mai ales din cauza prognosticului rezervat al asocierii celor două patologii, comparativ cu gravitatea fiecărei afecțiuni în parte.[3]

Investigații paraclinice

Explorarea funcțională pulmonară reprezintă o componentă esențială a evaluării controlului astmului și a treptei terapeutice.[5]

1. Spirometria reprezintă cel mai simplu test de evaluare a funcției ventilatorii, măsurând limitarea fluxului de aer, precum și capacitatea unui individ de a inspira un volum de aer într-un interval de timp. Valorile teoretice (prezise) sunt variabile, depinzând de înălțime, sex, rasă, vârstă.[3]

Contraindicațiile relative ale spirometriei sunt:

- Sindrom coronarian acut în ultima săptămână;
- Hipotensiune/hipertensiune arterială severă;
- Insuficiență cardiacă decompensată;
- Embolie pulmonară cu instabilitate hemodinamică;
- Aritmie atrială/ventriculară semnificativă hemodinamic;
- Anevrism cerebral;
- Intervenții chirurgicale cerebrale, toracice, abdominale recente (ultimele patru săptămâni);
- Intervenții chirurgicale oculare sau în sfera ORL recente (ultima săptămână);
- Pneumotorax;
- Sarcina în ultimul trimestru;
- Leziuni ale cavității bucale, hemoptizie.[3]

Măsurarea VEMS, a capacității vitale forțate (CVF), calcularea raportului VEMS/CVF (indicele Tiffeneau = indicele de permeabilitate bronșică) se realizează în cursul unei manevre de expirație forțată, ce urmează unei inspirații forțate.

Sindromul obstructiv întâlnit în astm se caracterizează prin VEMS scăzut, CVF normală/scăzută, indicele Tiffeneau scăzut <70%.[5]

Testarea la bronhodilatator se efectuează la 15-30 de minute după administrarea medicației (salbutamol), cu criteriul de reversibilitate al VEMS cu cel puțin 12% din valoarea anterioară (pre-administrare de bronhodilatator) sau cu minimum 200 ml.[3]

Prezența unei obstrucții reversibile asociată cu tabloul clinic este suficientă pentru a stabili diagnosticul de astm. Absența reversibilității, întâlnită în astmul sever (diagnostic diferențial cu BPOC) sau în astmul netratat, necesită tratament și reevaluarea ulterioară.[5]

2. *Măsurarea reactivității bronșice nespecifice*

Se realizează prin determinarea concentrației (sau a dozei totale) de substanță bronhoconstrictoare (metacolină ori histamină) care determină scăderea VEMS cu 20%. Hiperreactivitatea bronșică nespecifică este diagnosticată atunci când PC_{20} (concentrația de metacolină/histamină care determină scăderea cu 20% a VEMS față de valoarea inițială) este <8 mg/ml pentru metacolină (doză stabilită convențional).[5] Este necesar ca acest test să fie efectuat de către personalul medical specializat, atunci când spirometria nu a fost diagnostică (VEMS normal).[5]

3. *Măsurarea fracțiunii de oxid nitric (FeNO) din aerul expirat* reprezintă o metodă neinvazivă, recomandată pentru diagnosticarea inflamației eozinofilice, evaluarea aderenței la tratamentul cu corticosteroizi inhalatori, precum și a răspunsului la acest tratament.

Valorile-prag foarte sugestive pentru inflamația eozinofilică sunt FeNO >50 ppb, cele care exclud inflamația căilor aeriene sunt <25 ppb, variabilitatea acestei probe putând crește până la 20% la pacienții astmatici.[5]

4. *Pletismografia corporală*

Permite aprecierea volumului rezidual (VR), a capacității pulmonare totale, a rezistenței centrale la flux. Rezistența la flux a căilor aeriene este crescută în astm și scade după administrarea de beta-2 agonist.

Volumele pulmonare (VR, CPT = capacitatea pulmonară totală, CRF = capacitatea reziduală funcțională) sunt crescute în astm (pot fi normale în cazul obstrucției ușoare).

Conform ghidului GINA, actualizat în 2022, funcția pulmonară trebuie evaluată în momentul diagnosticării/la începutul tratamentului, iar după 3-6 luni de tratament de control se determină cel mai bun VEMS al pacientului.[1]

5. *Variabilitatea PEF*

PEF este debitul expirator maxim (de vârf), care poate fi măsurat cu ajutorul unui dispozitiv mecanic portabil (*peakflow*-metru) sau pe curba flux-volum. Monitorizarea PEF la domiciliu cu ajutorul *peakflow*-metrului se realizează prin măsurarea de cel puțin două ori pe zi, dimineața și după-amiaza/seara, variabilitatea acestui parametru reprezentând o măsurătoare a variabilității obstrucției din astm.[5]

Variabilitatea zilnică (DPEF) de peste 20% este considerată diagnostică pentru astm, atunci când se asociază cu tabloul clinic prezentat.[5]

$DPEF = (PEF_{max} - PEF_{min})/(PEF_{max} + PEF_{min})/2$

6. *Factorul de difuziune (transfer) prin membrana alveolo-capilară a monoxidului de carbon (DLCO sau TLCO)* poate fi normal sau crescut în astm (diagnostic diferențial cu BPOC, în care este scăzut, proporțional cu gradul emfizemului).[5]

7. *Radiografia cord-pulmon* poate evidenția hiperinflația pulmonară (hemidiafragme aplatizate, spații intercostale largi).

8. *Curba flux-volum expiratorie*

Determinarea FEF_{50} (FEF_{50} = debitul expirator instantaneu maxim la 50% din capacitatea vitală) reflectă gradul de obstrucție la nivelul căilor aeriene mici, însă prezintă o mare variabilitate, și nu se folosește uzual în diagnosticul astmului.[5]

Diagnosticul pozitiv

Ghidul GINA definește astmul ca fiind o boală eterogenă, cu simptomatologie respiratorie ce variază în timp și intensitate, asociată cu limitarea variabilă a fluxului respirator.[1]

Astmul este o boală cu fenotipuri eterogene, cu etiologii și prognosticuri diferite.[3] Descrierea fenotipurilor astmatice a debutat din 1920, termenul *extrinsec* sau *intrinsec* diferențiind pacienții cu sau fără triggere ambientale ce puteau fi identificate.[3] Pe măsura evidențierii diferitelor tipuri de inflamație de la nivelul căilor respiratorii (eozinofilă, neutrofilă, mixtă sau paucigranulocitară), a prezenței proceselor alergice/Th2 ori a obezității, au fost descrise diferite fenotipuri. Identificarea eozinofilelor din sânge și spută, dozarea IgE serice, testarea oxidului nitric fracționat în aerul expirat, testele alergice cutanate pot diferenția fenotipul astmului sever alergic sau eozinofilic ce necesită terapie țintită, comparativ cu astmul non-alergic.[3]

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza anamnezei, a simptomatologiei clinice (tuse, dispnee, wheezing, durere toracică anterioară), a examenului fizic (hiperinflația toracelui, semnele bolilor asociate, semne de severitate, în cazul exacerbării), a investigațiilor paraclinice (spirometria care indică disfuncție ventilatorie obstructivă, testul pozitiv de reversibilitate la bronhodilatator administrat inhalator, cu creșterea VEMS cu mai mult de 12% față de valoarea inițială; se oprește administrarea bronhodilatatorului de scurtă durată cu cel puțin patru ore înainte de test, iar a bronhodilatatorului de lungă durată cu cel puțin 15 ore), variabilitatea clinică a PEF cu ≥20%

o perioadă de două săptămâni (la cei cu suspiciune clinică de astm, dar cu spirometrie normală), testul de provocare bronșică pozitiv la administrarea de metacolină (util la cei cu suspiciune clinică și spirometrie normală). Se asociază și testele alergice, nespecifice pentru diagnostic, radiografia toracică (pentru excluderea altor diagnostice diferențiale).[3]

Clasificarea bolii

Severitatea astmului este apreciată retrospectiv (după administrarea tratamentului de control timp de câteva luni):

1. *Astm ușor* – astmul bine controlat cu treapta 1 sau 2 de tratament (corticosteroid inhalator – formoterol la nevoie) sau tratament de control (corticosteroid inhalator, antagoniști ai receptorilor de leucotriene, cromoglicat) (ghidul GINA 2021 nu mai diferențiază astmul intermitent de cel persistent ușor, datorită faptului că tratamentul cu corticosteroid inhalator reduce riscul de exacerbare).
2. *Astm moderat* – astmul bine controlat cu treapta 3 sau 4 de tratament (doze scăzute /medii de corticosteroid inhalator – beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune).
3. *Astm sever* – astmul care necesită doze mari de corticosteroid inhalator + beta-agonist cu durată lungă de acțiune sau cel necontrolat cu doze mari de corticosteroid inhalator + beta-agonist cu durată lungă de acțiune (≥2 000 μg beclometazonă dipropionat/zi + beta-agonist cu durata lungă de acțiune/antileucotriene/teofilină și/sau corticosteroid în doze ≥50% față de doza anterioară).[3]

Diagnosticul diferențial

Conform ghidului GINA 2019 și ulterior revizuit în 2022, diagnosticul diferențial este efectuat pe grupe de vârstă.[1,3]

Tabelul 2 prezintă diagnosticul diferențial al astmului pentru grupa de vârstă 12-39 de ani.

Tabelul 3 prezintă diagnosticul diferențial al astmului la grupa de vârstă ≥40 de ani.[1,3]

BPOC este principala afecțiune cu care se face diagnosticul diferențial al astmului (Tabelul 4).

Tratament

Managementul non-farmacologic al astmului[7]

Prevenirea apariției astmului

Aceste măsuri se adresează populației generale sau unei părți speciale a populației cu risc de apariție a bolii și constau în:

- Evitarea fumatului matern în timpul sarcinii, care se asociază cu un risc mai mare de astm la vârsta școlară, ca și fumatul parental în primii ani de viață.
- Alăptatul exclusiv la sân în primele luni, mai ales la părinți atopici – în unele studii a fost asociat cu o scădere a incidenței astmului în copilărie.

TABELUL 2. Diagnosticul diferențial al astmului, grupa de vârstă 12-39 de ani[1,3]

Afecțiuni	Simptome/Factori de risc
• Sindromul de tuse cronică	– Strănut, prurit nazal, obstrucție nazală
• Disfuncția corzilor vocale	– Stridor, dispnee
• Bronșiectazii	– Tuse cu expectorație, infecții recurente
• Fibroza chistică	– Tuse cu expectorație abundentă
• Afecțiuni cardiace congenitale	– Zgomote cardiace patologice
• Deficitul de alfa-1 antitripsină	– Dispnee, emfizem la vârstă tânără
• Aspirarea de corp străin	– Tuse, dispnee cu debut acut

TABELUL 3. Diagnosticul diferențial al astmului la grupa de vârstă ≥40 de ani[1,3]

Afecțiuni	Simptome/Factori de risc
• Disfuncția corzilor vocale	– Dispnee, stridor
• BPOC	– Tuse cu expectorație, dispnee de efort – Factori de risc: fumatul
• Bronșiectazii	– Tuse cu expectorație, infecții recurente
• Insuficiența cardiacă	– Dispnee de efort, dispnee paroxistică nocturnă – Factori de risc cardiovasculari
• Tusea (indusă de medicamente)	– Factori de risc – inhibitorii enzimei de conversie
• Afecțiuni pulmonare parenchimatoase	– Dispnee la efort, tuse seacă, hipocratism digital
• Tromboembolismul venos	– Dispnee brusc instalată, durere toracică
• Obstrucția căilor aeriene superioare	– Dispnee, lipsa de răspuns la bronhodilatatoare

TABELUL 4. Diagnosticul diferențial al astmului cu BPOC[5]

Manifestări clinice și paraclinice	Astm	BPOC
Apariția la o vârstă tânără	++	–
Debut brusc	++	–
Fumat	+	+++
Atopie	++	+
Dispnee, wheezing	++	+
Afectarea mucoasei nazale	++	–
Eozinofilie	++	+
IgE totale crescute	++	+
Hiperreactivitate bronșică nespecifică	+++	+
Variabilitate PEF zilnică >20%	++	+
Reversibilitatea obstrucției rapide/ totale	++	–
Reversibilitate la beta-2 agonist	+ (↑ VEMS >12%)	- (↑ VEMS <12%)
Reversibilitate la corticosteroizi	+ (↑ VEMS >12%)	- (efect slab/ absent)
Modificări radiologice	--	++
ECG	Rare elemente de cord pulmonar cronic	Frecvente elemente de cord pulmonar conic

Prevenirea simptomelor și exacerbărilor astmului

- Reducerea expunerii la factorii declanșatori (pentru aceasta este necesară identificarea cât mai precisă a relației cu factorul declanșator), precum și tratamentul farmacologic pentru controlul astmului (obținerea și menținerea acestuia).
- Profilaxia expunerii la aeroalergeni (acarienii din praful de casă, fungi, alergenii din părul de animale, polen).
- Evitarea altor factori declanșatori, cum sunt:
  - Fumatul activ și pasiv;
  - Efortul fizic în perioadele de poluare intensă;
  - Alergenii profesionali (eliminarea factorilor de risc ocupaționali);
  - Aditivii alimentari (sulfiții).
  - Medicamentele (interzicerea administrării de AINS în cazul astmului la AINS, supravegherea medicală în cazul administrării de beta-blocante, inclusiv intraoculare).
- Scăderea ponderală a pacienților obezi cu astm permite controlul mai bun al astmului.

Managementul farmacologic al astmului

Scopul tratamentului este reprezentat de obținerea și menținerea controlului astmului cu o medicație minimă (Tabelul 5).

Obținerea controlului astmului timp de minimum de trei luni consecutive, concomitent cu menținerea în platou a funcției ventilatorii, este posibil să ducă la scăderea treptei de tratament. Măsurarea VEMS se va face la inițierea tratamentului și ulterior la 3-6 luni de tratament.[3]

Medicația folosită în astm este clasificată în *medicație de salvare* (administrată la nevoie, are drept scop ameliorarea exacerbărilor, se recomandă pe termen scurt pentru prevenirea bronhoconstricției induse de efort), *medicație de control* (administrată zilnic, pe termen lung, având drept scop reducerea inflamației, reducerea riscului de exacerbări, controlul simptomelor, precum și reducerea declinului funcției pulmonare) și *terapia add-on* (treapta a cincea, pentru pacienții cu astm sever).[3]

Tratamentul astmului cuprinde cinci trepte de tratament, ghidul GINA 2019 și revizuit în 2022 stabilește posibilitatea de a alege două direcții de tratament, în funcție de opțiunea medicației de salvare.[1,3]

Modalitățile de administrare a tratamentului:

a. Calea inhalatorie – cea mai eficientă, are efecte adverse reduse, dar pune probleme de complianță.

- *Inhalatoare cu dozator presurizat* (pMDI = *pressured metered-dose inhaler*):
  - Cel mai frecvent întâlnite;
  - Administrarea – în momentul inspirației (ce urmează după o expirație completă), urmată de 10 secunde de apnee;

TABELUL 5. Nivelul de control al astmului[6]

	Controlat	Parțial controlat	Necontrolat
Simptome diurne	≤2 ocazii/săpt.	>2 ocazii/săpt.	Trei sau mai multe caracteristici de astm parțial controlat prezente în orice săptămână
Limitarea activității	Absentă	Prezentă	
Simptome nocturne	Absentă	Prezente	
Consum de β_2-agonist la nevoie	≤2 ocazii/săpt.	>2 ocazii/săpt.	
Funcția pulmonară (PEF sau VEMS)	Nromală	<80% din valoarea cea mai bună (sau prezisă)	
Exacerbări	Absente	≥ una în ultimul an*	Una în fiecare săptămână**

Legenda:
* O exacerbare sau mai multe în ultimul an – astm parțial controlat.
** O săptămână cu exacerbare

  - Dificultatea – coordonarea declanșării cu inspirația;
  - Necesită spălarea cavității bucale și gargară cu apă, pentru a reduce absorbția sistemică.
- *Spacer (camera de expansiune):*
  - Se folosește cu pMDI;
  - Avantaje: reducerea depunerii orofaringiene, cele cu volum mare cresc depunerea pulmonară la pacienții cu coordonare deficitară.
- *Inhalatoare cu pulbere uscată (DPI = dry powder inhaler):*
  - Nu necesită coordonarea inspirației cu declanșarea dispozitivului;
  - Depunerea pulmonară este superioară față de pMDI.
- *Inhalatoare activate de respirație (BA-MDI = breath activated MDI):*
  - Nu necesită coordonarea inspirației cu declanșarea dispozitivului;
  - Rar folosite în practică, rezervate persoanelor vârstnice.
- *Inhalatoare cu „jet fin de aburi“ (SMI = soft mist inhalers):*
  - Cea mai nouă cale de administrare;
  - Distribuția pulmonară superioară comparativ cu MDI.
- *Nebulizatoare*
  - Folosite în exacerbările severe:
    - pentru administrarea β_2 agoniștilor și anticolinergicelor
    - pot fi utilizate și la domiciliu

b. Calea sistemică are avantajul complianței pacientului, dar este însoțită de efecte secundare sistemice semnificative.[6]

Medicamentele antiastmatice

A. Corticosteroizii

Sunt cele mai eficiente medicamente de control, efectul antiastmatic realizându-se prin modificarea transcrierii unor gene la nivelul genomului celulelor-țintă, urmată de scăderea sintezei unor molecule proinflamatoare (citokine, chemokine, molecule de adeziune, enzime), precum și de creșterea sintezei altor molecule antiinflamatoare (inhibitori enzimatici, citokine) sau a altora cu rol în bronhomotricitate (receptori β_2 adrenergici). Corticosteroizii nu acționează direct la nivelul fibrei musculare netede bronșice și deci nu au efect bronhodilatator.[5,6]

Efectele adverse ale corticosteroizilor sistemici depind de doză și de durata de administrare, fiind mai importante în cazul administrării prelungite decât în cazul curelor scurte, dar repetate (prednison 30-60 mg/zi, 3-10 zile). Inhibiția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian apare la doze mai mari de 5 mg de prednison/zi sau echivalentul acestuia, administrat timp de cel puțin câteva luni. Sevrajul brusc poate induce tabloul de insuficiență corticosuprarenaliană. Alte efecte adverse sistemice sunt reprezentate de obezitate cu aspect cushingoid, osteoporoză, hipertensiune arterială, diabet zaharat, ulcer gastroduodenal, cataractă, glaucom, miopatie, necroză aseptică osoasă, psihoză, depresie, delir, insomnie, imunosupresie, hipertricoză, alopecie, vergeturi, acnee.[5,6]

Corticosteroizii sistemici sunt eficienți atât în terapia pe termen lung, cât și pentru controlul exacerbărilor (vezi Tabelul 6). Cele mai utilizate preparate sunt:

- Prednison – doza folosită în exacerbările astmatice este de 30-40 mg/zi, 10 sau mai multe zile;
- Metiprednisolon – doza folosită în exacerbări 16-32 mg/zi, 7 sau mai multe zile;
- Dexametazonă – utilă în primele zile ale unei exacerbări, fiind apoi înlocuită de preparate orale;
- Hemisuccinat de hidrocortizon – util în primele zile ale unei exacerbări, înlocuit apoi de preparate orale.[5,6]

Efectele adverse sistemice ale corticosteroizilor inhalatori sunt mult mai rare, comparativ cu corticosteroizii sistemici, printre acestea se regăsesc afectarea creșterii în înălțime la copii, osteoporoza, modificările tegumentare, în special la vârstnici (echimoze, piele subțire). Efectele adverse locale ale corticosteroizilor inhalatori sunt infecția orofaringiană cu *Candida albicans* (prevenită prin clătire și gargară, precum și prin folosirea camerei de inhalare), disfonia.[5,6]

B. Beta-2 agoniștii

Reprezintă cele mai folosite bronhodilatatoare în tratamentul astmului, cu rol în stimularea receptorilor β_2 adrenergici de la suprafața celulelor musculare

TABELUL 6. Dozele echivalente de corticosteroizi inhalatori[5]

Corticosteroid inhalator	Doză mică	Doză medie	Doză mare
Beclometazonă (50, 250 μg)	200-500	>500-1 000	>1 000-2 000
Budesonidă (100, 200, 400 μg)	200-400	>400-800	>800-1 600
Fluticazonă (125, 250, 500 μg)	100-250	>250-500	>500-1 000
Triamcinolonă acetonidă 200g	400-1 000	>1 000-2 000	>2 000
Ciclesonidă (80, 160, 320 μg)	80-160	>160-320	>320-1 280
Flunisolidă μg	500-1000	>1 000-2 000	>2 000

netede din arborele bronşic (care determină activarea adenilciclazei şi creşterea producţiei de AMP ciclic), inhibarea degranulării mastocitare, stimularea clearance-ului muco-ciliar, inhibarea extravazării plasmatice microvasculare. Ele nu au un efect semnificativ asupra inflamaţiei cronice, ceea ce determină asocierea cu medicaţia antiinflamatoare (corticosteroizi), în cazul administrării prelungite.[5,6]

Administrarea preventivă (cele cu durată scurtă de acţiune) sau regulată (cele cu durată lungă de acţiune) previne apariţia simptomatologiei la efort sau în urma expunerii la alergen.[5]

Beta-2 agonişti cu durată scurtă de acţiune (BADSA)[5,6]

Au debutul acţiunii în mai puţin de 5 minute de la administrare, iar acţiunea lor persistă timp de 4-6 ore. Cele mai importante efecte adverse sunt tahicardia, hipopotasemia, tremorul extremităţilor, cefaleea.[5,6]

- Salbutamol/Albuterol:
  - folosit cel mai mult sub forma inhalatorie;
  - disponibil ca preparate orale/pentru nebulizare;
  - utilizarea în exces determină tahifilaxie (scăderea sensibilităţii receptorului β_2)
- Terbutalina:
  - administrată s.c. sau i.v. în formele severe;
  - efectul se instalează în 15 minute, cu durata efectului de 6 ore;
  - reacţii adverse sistemice importante: tahicardie, tremorul extremităţilor, nervozitate, hipopotasemie, hiperglicemie şi foarte rar edem pulmonar.
- Fenoterol:
  - - 1-2 pufuri la nevoie (180-360 µg), maximum 6 pufuri/zi

Beta-2 agonişti cu durată lungă de acţiune (BADLA)

Asocierea BADLA la corticosteroizii inhalatori este superioară creşterii dozei de corticosteroizi inhalatori (la astmul necontrolat de doze mici/moderate de corticosteroizi inhalatori) sau asocierii altor medicamente antiastmatice (antileukotriene, teofiline).[5,6]

- Salmeterol:
  - efectul se instalează în 30 minute;
  - doza de 50 mg × 2/zi.
- Formoterol:
  - doza de 5 mg × 2/zi;
  - efectul se instalează rapid.

Administrarea combinaţiei corticosteroid inhalator + BADLA este cea mai eficientă în tratamentul de control al astmului persistent, motiv pentru care au apărut combinaţii în acelaşi dispozitiv inhalator (fluticazonă + salmeterol, budesonidă + formoterol).[3,5]

C. Anticolinergicele inhalatorii

Mecanismul de acţiune este reprezentat de inhibarea efectelor acetilcolinei la nivelul receptorilor muscarinici de la nivel bronşic. Nu au efect asupra inflamaţiei, nu modifică răspunsul la alergen sau bronhospasmul indus de efort.[5,6]

- Bromura de ipratropiu:
  - administrare inhalator/oral;
  - efectul se instalează în 30 de minute, durata efectului 6-8 ore;
  - asocierea cu beta-2 agonişti (salbutamol) potenţează efectul beta-2 agonistului.
- Bromura de tiotropiu:
  - durata de acţiune 24 ore;
  - deocamdată nu există dovezi asupra eficienţei în astm.

Efectele adverse sunt reprezentate de xerostomie, gust metalic, palpitaţii, cefalee, glaucom cu unghi închis, retenţie acută de urină.[5,6]

D. Antagoniştii de leucotriene

Mecanismul de acţiune este reprezentat de inhibiţia producerii (zileuton) sau antagonismul receptorilor cisteinil-leucotrienelor (LTC4, LTD4, LTE4) (montelukast, zafirlukast).[5,6]

- Zileuton:
  - rareori folosit, din cauza hepatotoxicităţii şi interacţiunilor medicamentoase (anticoagulante orale – inhibă metabolizarea);
  - doza 600 mg × 4/zi.
- Montelukast:
  - antagonist al receptorilor LTD4;
  - doza 10 mg/zi;
  - efecte adverse minime – citoliză hepatică, rareori sindromul Churg-Strauss (din cauza sevrajului CS sistemici).
- Zafirlukast:
  - antagonist al receptorilor LTD4 şi LTE4;
  - efecte adverse: hepatotoxicitate, interacţiuni medicamentoase;
  - doza 20 mg × 2/zi.

Pot fi administraţi ca medicaţie de control în astmul persistent uşor (cu eficacitate mai mică decât a corticosteroizilor inhalatori, dar cu complianţă mai bună, datorită administrării orale), în asociere cu corticosteroizi inhalatori sau cu BADLA, în cazurile severe, în astmul indus de aspirină sau de efort.[3,6]

E. Teofilinele

Sunt metilxantine ale căror mecanisme de acţiune sunt bronhodilataţia (prin inhibarea fosfodiesterazei şi antagonizarea receptorului adenozinic), ameliorarea contracţiei diafragmului, creşterea clearance-ul

TABELUL 7. Factorii care influențează metabolizarea teofilinei[5]

Factorii care cresc metabolizarea (scad concentrația serică)	Factorii care scad metabolizarea (cresc concentrația serică)
• Regimul alimentar hiperproteic • Hipertiroidia • Sarcina • Fumatul • Medicamente (fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, rifampicină)	• Regimul alimentar hiperglucidic • Bolile febrile (pneumonia) • Vârstele extreme • Insuficiența cardiacă • Ciroza hepatică • Hipoxia • Medicamente (cimetidină, eritromicină, claritromicină, ciprofloxacină, ticlopidină)

mucociliar, stimularea centrului respirator, imunomodulare.[3,6]

Efectul benefic apare de la concentrația serică de 5 mg/l, efectele adverse ușoare apărând de la mai mult de 20 mg/l, cele severe de la peste 40 mg/l (vezi Tabelul 7). Efectele adverse sunt gastrointestinale (greață, vărsături, durere epigastrică), cardiovasculare (tahicardie, rareori aritmii), neurologice (insomnie, anxietate, agitație, rareori convulsii).[5,6]

Teofilina este folosită ca medicație de control, în asociere cu corticosteroizii inhalatori, în treptele 3, 4 și 5.[3,5]

Teofilina:

- doza inițială 5 mg/kg/zi, ulterior se ajustează pentru un nivel seric de 5-15 mg/l;
- administrare de 1-2 ori/zi

F. Sulfatul de magneziu

Mecanismul de acțiune este reprezentat de relaxarea musculaturii netede de la nivelul căilor aeriene, scăderea eliberării de histamină din mastocite, precum și inhibarea eliberării de acetilcolină din terminațiile nervoase colinergice. Este folosit în exacerbările astmatice, în doză unică, de 1,2-2 g, intravenos; eficacitatea dozelor administrate repetat nu a fost încă demonstrată.[6]

G. Cromonele

Cromoglicatul de sodiu acționează prin inhibarea eliberării mediatorilor mastocitari, se folosește înainte de efortul fizic sau de expunerea la alergen, oferind protecție una-două ore.[6] Efectele adverse sunt reprezentate de tuse, gust neplăcut, disfonie, greață.[5,6]

H. Anticorpii monoclonali anti-IgE

Omalizumab-ul inhibă legarea IgE de receptorii de la suprafața bazofilelor și mastocitelor, inhibând eliberarea mediatorilor. Se administrează subcutanat, o dată la 2-4 săptămâni, la pacienții cu astm necontrolat de cortisteroizi și cu teste cutanate pozitive la alergeni (astm alergic).[3,6]

Efectele adverse sunt reprezentate de prurit, durere, eritem la locul administrării, reacțiile anafilactice fiind rare.[3,6]

I. Alte terapii

Inhibitorii fosfodiesterazei 4

Noua generație de inhibitori de fosfodiesterază 4 (de exemplu, roflumilast) este folosită în astm pentru efectele antiinflamatoare, studiile au demonstrat însă o eficiență mai mare în BPOC.[6]

Modulatorii de citokine

Anticorpii anti-TNF s-au dovedit utili și în astmul sever, prin inhibarea leucotrienelor.

Termoplastia bronhiilor

Aplicabilitatea termoplastiei necesită studii pe un număr mai mare de pacienți. Presupune folosirea unui cateter în timpul bronhoscopiei, prin care se realizează încălzirea țesuturilor, cu rol în reducerea masei musculare.[6]

Medicația de salvare este reprezentată de beta-2 agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune (BADSA), beta-2 agonist oral, bromura de ipratropiu, aminofilina rapidă. Cele mai folosite BADSA sunt reprezentate de salbutamol, terbutalină, fenoterol, iar formoterolul, un beta-2 agonist inhalator cu durată lungă de acțiune, are acțiune rapidă, mai ales în asociere cu corticosteroizii inhalatori.[3,8]

Medicația de control se administrează în cinci trepte, constând în creșterea dozei, precum și a numărului de medicamente, pe măsură ce creștem treapta de tratament.[7] Tratamentele de control preferate sunt individualizate în fiecare treaptă terapeutică. La fiecare treaptă există și alte opțiuni pentru tratamentul de control (la pacienții cu factori de risc sau dacă nu este disponibil tratamentul de control preferat).[8]

Prima opțiune (*Track 1*) utilizează ca medicație de salvare dozele scăzute de corticosteroizi – formoterol (GINA 2022).[1] Pacientul va folosi doze mici de corticosteroizi (formoterol la nevoie, în orice treaptă de tratament), iar în treptele 3-5 va utiliza atât medicație de control (corticosteroizi inhalatori), cât și pe cea de salvare (BADSA).[1,3]

A doua opțiune (*Track 2*) recomandă BADSA ca medicație de salvare, la pacienții care nu au corticosteroizi inhalatori sau la cei cu istoric frecvent de exacerbări.[3]

TABELUL 8. Tratamentul inițial al astmului (adaptat după GINA 2021)[3]

Simptome	Tratamentul inițial preferat (prima opțiune)	Tratamentul inițial alternativ (a doua opțiune)	Treapta
Simptome rare, fără factori de risc pentru exacerbări	Doze mici de CSI (formoterol la nevoie)	Doze mici de CSI + BADSA în combinație/separat	1
Simptome sau necesitatea medicației de salvare de ≥ două ori pe lună	Doze mici de CSI (formoterol la nevoie)	Doze mici de CSI și BADSA la nevoie	2
Simptome diurne aproape zilnic Simptome nocturne ≥ o dată/săptămână Factori de risc de exacerbare prezenți	Doze mici de CSI (formoterol de control și la nevoie)	Doze mici de CSI-BADLA de control și BADSA la nevoie sau Doze medii de CSI și BADSA la nevoie	3
Prezentare inițială cu astm sever necontrolat sau în exacerbare	Doze mici de CSI (formoterol de control și la nevoie) Cura scurtă de CSO poate fi utilizată	Doze mari de CSI sau doze medii de CSI-BADLA asociate cu BADSA la nevoie. Cura scurtă de CSO poate fi utilizată	4

Legenda: CSI: corticosteroid inhalator; CSO: corticosteroid oral.

În Treapta 1 se recomandă utilizarea BADSA și o doză mică de corticosteroid inhalator la nevoie, doar atunci când apare simptomatologia.[1,3]

TREAPTA 1

- *Prima opțiune*

Ca prima opțiune se utilizează doze mici de corticosteroid inhalator plus formoterol, administrate la nevoie sau înainte de efortul fizic.

În astmul ușor, doza uzuală de budesonidă-formoterol ca medicație de salvare este de 200/6 µg, inhalație unică (doza eliberată 160/4,5 µg), administrată ori de câte ori este nevoie.[1,3]

- *A doua opțiune*

Se recomandă corticosteroid inhalator + BADSA la nevoie, în combinație sau în dispozitive separate. Ghidul GINA 2021 nu recomandă tratamentul la nevoie, pentru exacerbări, doar cu BADSA.[1,3]

TREAPTA 2

- *Prima opțiune*

Se utilizează doze mici de corticosteroid inhalator-formoterol administrate la nevoie și/sau înainte de exercițiul fizic. Doza uzuală de budesonidă-formoterol utilizată ca medicație de salvare în astmul ușor este de 200/6 µg, inhalație unică (doza eliberată 160/4,5 µg), administrată pentru ameliorarea simptomelor. Doza maximă zilnică este de 72 µg formoterol (54 µg doza eliberată), doza medie fiind de 3-4 inhalări pe săptămână.[3]

Combinația beclometazonă-formoterol la nevoie nu a fost studiată în treapta 1, dar este folosită ca medicație de salvare în treptele 3-5.[3]

- *A doua opțiune*

Se utilizează tratamentul zilnic cu doze minime de corticosteroid inhalator (ameliorarea simptomatologiei, a frecvenței exacerbărilor, a ratei de spitalizare, precum și a mortalității) plus BADSA la nevoie.[1,3]

Se pot utiliza antileucotriene la persoanele cu efecte adverse la corticosteroidul inhalator, dar se va lua în considerare efectul neuropsihiatric.[3]

La pacienții cu astm alergic sezonier se recomandă corticosteroid inhalator sau corticosteroid inhalator plus formoterol la nevoie, administrat de la debutul simptomatologiei și încă patru săptămâni după terminarea sezonului de alergii.[3]

Ghidul GINA revizuit în 2022 nu recomandă tratamentul cu teofiline, având în vedere eficacitatea scăzută și efectele adverse frecvente.[1]

Înainte de trecerea la următoarea treaptă de tratament, se ia în considerare aderența la tratament, tehnica de inhalare, expunerea la alergeni.[3]

TREAPTA 3

- *Prima opțiune*

Se uilizează doze mici de corticosteroid inhalator plus formoterol administrate de control și la nevoie: budesonidă-formoterol sau beclometazonă-formoterol în doze mici.

Nu se recomandă utilizarea de corticosteroid inhalator-formoterol la nevoie atunci când medicația de control este altă combinație corticosteroid-BADLA.[1,3]

- *A doua opțiune*

Se folosește combinația zilnică corticosteroid inhalator-BADLA plus BADSA la nevoie, cu efecte de reducere a simptomelor, ameliorare a funcției pulmonare, scădere a riscului de exacerbare, comparativ cu folosirea aceleiași doze de corticosteroid.[1,3]

Pentru pacienții cu rinită alergică și alergie la praful de casă, cu astm parțial controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator, se utilizează tratament antialergic sublingual, atunci când VEMS >70% din prezis.[3]

Creșterea dozei de corticosteroid inhalator la doza medie (fără a adăuga BADLA) sau asocierea corticosteroidului în doze mici cu antileucotriene ori cu doze mici de teofiline cu eliberare prelungită sunt alte variante de tratament.[5]

TREAPTA 4

Nu se recomandă doze mari de corticosteroid inhalator.

Înainte de trecerea la următoarea treaptă de tratament, se ia în considerare aderența la tratament, corectitudinea tehnicii de inhalare, expunerea la alergeni, prezența comorbidităților.[3]

- *Prima opțiune*

  Se recomandă doze medii de combinații corticosteroid inhalator-formoterol administrate de control și la nevoie. Se pot folosi și doze mici de budesonidă-formoterol sau beclometazonă-formoterol (pentru medicația la nevoie, doza de corticosteroid inhalator-formoterol va fi cea medie, iar pentru medicația de salvare doză mică).[1,3]

  Pentru situația în care medicația de control este altă combinație corticosteroid inhalator-BADLA, nu se recomandă utilizarea de corticosteroid inhalator-formoterol ca medicație la nevoie.[3]

- *A doua opțiune*
  - Se recomandă tratamentul cu CSI-BADLA, în doze medii sau mari, zilnic + BADSA la nevoie.
  - Ca opțiuni pentru medicația de control se pot folosi anticolinergicele cu durată lungă de acțiune (tiotropiu), inhalatorii sau în triplă combinație (beclometazonă-formoterol-glicopironiu, furoat de fluticazonă-vilanterol-umeclidiniu, mometazonă-indacaterol-glicopironiu) dacă astmul este necontrolat cu doze medii sau mari de CSI. Asocierea de anticolinergice se va realiza după ce a fost crescută doza de CSI – în cazul exacerbărilor frecvente.[1,3]

Asocierea CSI doze mici cu antileucotriene sau cu doze medii de teofiline cu eliberare prelungită are eficacitate scăzută, comparativ cu CSI-formoterol.[3]

Pentru pacienții cu rinită alergică și alergie la praful de casă, cu astm parțial controlat cu doze mari de CSI, se utilizează tratament antialergic sublingual (atunci când VEMS >70 % din prezis).[3]

TREAPTA 5 (terapia maximală)

Se recomandă trimiterea pacienților către centre specializate în tratarea astmului sever (fenotipare și terapii adjuvante).[3]

- Se utilizează BADLA-corticoid inhalator în doză mare (risc de efecte adverse severe) numai după adăugarea la BADLA-corticosteroid inhalator în doze medii a altor terapii (antileucotriene sau teofilină) timp de 3-6 luni.[3]
- Se poate adăuga un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune în triplă combinație (beclometazonă-formoterol-glicopironiu, mometazonă-indacaterol-glicopironiu).[3]
- Azitromicina administrată de trei ori pe săptămână se poate utiliza la pacienții cu simptome persistente, timp de cel puțin 6 luni, cu risc de apariție a efectelor adverse, a rezistenței la antibiotic, după excluderea sindromului de QT prelungit.[3]
- O altă posibilitate este folosirea medicației anti-IgE (omalizumab) la pacienții cu astm alergic moderat sau sever necontrolat.[3]
- Tratamentul cu medicamente anti-interleukină (mepolizumab subcutanat, reslizumab intravenos) sau terapia anti-receptor de IL5 (benralizumab) la pacienții cu astm sever eozinofilic necontrolat.[3]
- Se poate adăuga terapia anti-receptor de IL4 (dupilumab subcutanat).[3]
- Se poate asocia corticoterapia orală în doză mică (prednison ≤7,5 mg/zi), cu monitorizarea efectelor adverse (la cei care primesc ≥3 luni de tratament).[3]

Asocierea anticolinergicului sau a terapiei biologice la corticosteroid inhalator-formoterol ar

TABELUL 9. Tratamentul în trepte al astmului[5]

Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4	Treapta 5
Educarea pacientului Evitarea factorilor declanșatori	Educarea pacientului Evitarea factorilor declanșatori	Educarea pacientului Evitarea factorilor declanșatori	Educarea pacientului Evitarea factorilor declanșatori	Educarea pacientului Evitarea factorilor declanșatori
BADSA	BADSA	BADSA	BADSA	BADSA
Medicație de control	Alege una	Alege una	Adaugă una/mai multe	Adaugă una/ambele
Medicație de control	CSI doză mică	CSI doză mică +BADLA	CSI doză medie/mare + BADLA	CSO doză mică
Medicație de control	Antileucotrienă			
Medicație de control		CSI doză mică + antileucotrienă	Teofilină retard	
Medicație de control		CSI doză mică + teofilină retard		

Legenda: CSI: corticosteroid inhalator; BADSA: beta-2 agonist cu durată scurtă de acțiune; BADLA – beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune.

ameliora exacerbările, comparativ cu corticosteroid inhalator-BADLA asociat cu BADSA la nevoie.[3]

Tabelul 9 prezintă tratamentul în trepte al astmului.

Alte tratamente

Vaccinarea antigripală anuală, antipneumococică și anti-SARS-CoV-2 (menținerea unui interval de 14 zile între vaccinarea antigripală și cea anti-SARS-CoV-2).[3,9]

Imunoterapia specifică anti-alergen (subcutanat sau sublingual).[3]

Termoplastia endobronșică (la cei cu astm sever, efecte pe termen lung necunoscute).[3,6]

Vitamina D (studiile evidențiază un nivel seric scăzut asociat cu scăderea frecvenței exacerbărilor, scăderea răspunsului la corticosteroizi, alterarea funcției respiratorii)[3]

Oxigenoterapia este utilizată la pacienții astmatici cu hipoxie ($SaO_2 < 90\%$), saturația-țintă fiind mai mare de 92% la adult și 95% la gravide. La pacienții cu *overlap* cu BPOC sau care prezintă hipoxemie cronică, se recomandă titrarea oxigenului astfel încât saturația oxigenului să fie 88-92%.[3,9]

Ventilația noninvazivă are următoarele indicații[3]:

- Tahicardie >110/min.;
- Tahipnee > 25/min.;
- Folosirea musculaturii respiratorii accesorii;
- Hipoxie cu $SatO_2 > 91$-92% cu oxigen <10 l/min.;
- Hipercapnie dar cu $PaCO_2 < 60$ mm Hg.

Scăderea frecvenței respiratorii, afectarea stării de conștiență, imposibilitatea de a menține efortul respirator susținut, imposibilitatea de a menține $SaO_2 > 92\%$, în pofida oxigenoterapiei, agravarea hipercapniei, prezența acidozei respiratorii reprezintă criterii pentru *ventilația mecanică invazivă*.[3,9]

Tratamentul exacerbării astmului

Exacerbarea este definită drept intensificarea progresivă a simptomelor și alterarea progresivă a funcției pulmonare (comparativ cu starea anterioară a pacientului), și necesită modificarea tratamentului.

Tratamentul exacerbării astmului necesită[3]:

1. Creșterea dozelor din medicația de salvare:

- Cei cu astm ușor, cu doze mici de corticosteroid inhalator-formoterol, la nevoie cresc dozele de formoterol până la 48 μg formoterol în combinația cu beclometazonă și la 72 μg pentru combinația cu budesonidă.
- Cei care au ca medicație la nevoie BADSA cresc dozele.

Studiile clinice au evidențiat eficacitatea mai redusă a BADSA în prevenirea exacerbărilor severe, în comparație cu corticosteroid inhalator-formoterol.[3]

2. Creșterea dozelor medicației de control este necesară în prezența criteriilor de agravare clinice sau funcționale (scăderea PEF cu mai mult de 20%) o perioadă mai mare de două zile.[3]

- Cei care au ca tratament de control și la nevoie corticosteroid inhalator-formoterol cresc dozele (48 μg formoterol-beclometazonă sau 72 μg budesonidă-formoterol).
- Cei care au corticosteroid inhalator-formoterol de control și la nevoie BADSA cresc doza de corticosteroid inhalator-formoterol de 4 ori.
- Cei care au corticosteroid inhalator ca medicație de control și BADSA la nevoie cresc doza de corticosteroid inhalator de 4 ori.
- Cei care au medicație de control corticosteroid inhalator-BADLA (cu excepția formoterolului) și BADSA la nevoie cresc doza de corticosteroid inhalator-BADLA.

Se utilizează corticosteroizi oral atunci când pacienții nu răspund la creșterea dozelor în 2-3 zile, când au istoric de exacerbări severe brusc instalate sau când PEF ori VEMS scad rapid sau sunt sub 60% din cea mai bună valoare predictivă personală.[3] Doza de prednison este de 40-50 mg/zi, timp de 5-7 zile, dimineața, cu regim alimentar desodat (nu este necesară scăderea progresivă a dozelor dacă prescrierea este pentru mai puțin de 14 zile).[3,9]

Pentru exacerbarea ușoară sau moderată, tratamentul se începe prin administrarea de bronhodilatator β-2 agonist cu durată scurtă de acțiune, 4-10 pufuri administrate pe *spacer* la fiecare 20 de minute în prima oră, prednison 40-50 mg, oxigenoterapie cu menținerea saturației de 93-95%, se continuă tratamentul cu BADSA la nevoie.[3] Dacă simptomatologia se ameliorează, pacientul nu mai necesită administrarea de BADSA, $SaO_2 > 94\%$ și PEF >60-80% din valoarea cea mai bună (sau teoretică), pacientul va fi externat și va continua tratamentul la nevoie, va iniția sau urca o treaptă (*step-up*) la tratamentul de control, va continua prednisonul 5-7 zile, cu control la 2-7 zile. Dacă simptomatologia persistă, se va adresa unui serviciu medical de urgență.[3]

În cazul prezenței confuziei, somnolenței sau silențium-ului respirator, se va solicita consult de terapie intensivă. În cazul exacerbării ușoare/moderate, se administrează BADSA prin *spacer*, bromura de ipratropiu inhalator, oxigenoterapie pe narine sau mască, corticoterapie orală. În cazul unei exacerbări severe, se utilizează BADSA prin *spacer*, bromura de ipratropiu inhalator, oxigenoterapie, corticoterapia orală sau intravenoasă, sulfat de magneziu intravenos în doze mari (2 g la 20 de minute), doze mari de corticosteroid inhalator.[3]

Complicații

Cele mai frecvente complicații ale astmului sunt[9]:

- Atelectazia
- Pneumonia
- Insuficiența respiratorie cu acidoză respiratorie
- Stopul respirator
- Sincopa (blocarea întoarcerii venoase din cauza presiunii toracice pozitive în expirație)

Decesul se poate produce prin aritmii, stop respirator, complicații ale respirației mecanice, insuficiență multiplă de organ (la pacienții aflați în ATI), iatrogen (administrarea de morfină, doze mari de teofilină sau beta-agoniști).[9]

Prognosticul și monitorizarea bolii

Astmul este o afecțiune cronică nevindecabilă în acest moment, dar managementul corect permite atingerea, până în 2025, a principalelor obiective la nivel global[3]:

1) Reducerea cu 50% a pacienților spitalizați;
2) Reducerea numărului de zile de muncă pierdute din cauza astmului;
3) Creșterea accesului la terapie;
4) Creșterea nivelului de control.

Mortalitatea determinată de astm este sub 1% la nivel mondial, mai mare la vârsta adultă, din cauza managementului incorect (utilizarea excesivă a medicației de salvare și utilizarea sub nivelul optim a medicației de control), cu o rată mai mare în țările subdezvoltate.[3]

Odată obținut controlul astmului, este necesară monitorizarea pacientului pentru menținerea controlului și încadrarea într-o treaptă inferioară de tratament (cu doze, costuri și efecte adverse cât mai mici). Monitorizarea pacientului trebuie efectuată lunar la medicul de familie, la 3 luni la medicul specialist (când astmul este stabil și controlat), precum și la două săptămâni după producerea unei exacerbări.[6]

Medicația de control poate fi oprită dacă nu apar exacerbări timp de un an sau dacă astmul este controlat cu doze mici de corticosteroizi inhalatori. Nu se consideră vindecat, deoarece simptomele pot reapărea în orice moment.[6]

DE REȚINUT!

- Astmul bronșic este o boală eterogenă, caracterizată de inflamația cronică a căilor aeriene.
- Manifestările clinice sunt reprezentate de tuse, dispnee, wheezing, senzația de constricție toracică.
- Severitatea astmului este apreciată retrospectiv (după administrarea tratamentului de control timp de câteva luni) în astm ușor, moderat sau sever (în funcție de frecvența simptomatologiei, valorile VEMS, variabilitatea PEF).
- Explorarea funcțională pulmonară reprezintă o componentă esențială a evaluării controlului astmului și a treptei terapeutice.
- Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza anamnezei, simptomatologiei clinice, examenului fizic, a investigațiilor paraclinice (spirometrie, test pozitiv de reversibilitate la bronhodilatator administrat inhalator, variabilitatea PEF, testul de provocare bronșică pozitiv la administrarea de metacolină).
- Tratamentul astmului presupune măsuri non-farmacologice și farmacologice (terapia în trepte).
- Există medicație de control al astmului și medicație de salvare.
- Odată obținut controlul astmului, este necesară monitorizarea pacientului pentru menținerea controlului și încadrarea într-o treaptă inferioară de tratament.

Bibliografie

1. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponibil la www.ginasthma.org
2. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison – Principiile medicinei interne. Ediția a 19-a. Editura ALL, 2022.
3. Nemeș RM (coord). Exigență și excelență în astm – Monografie. Editura ProUniversitaria București, 2022.
4. Paramothayan S. Obstructive airways disease. Essential Respiratory Medicine.Wiley Blackwell 2019; 106-117.
5. Bogdan MA. Astmul. Pneumologie. Editura Universitară „Carol Davila" București, 2008.
6. Bartoș D, Bădilă E. Astmul bronșic. Compendiu de Pneumologie. Editura Niculescu, 2013.
7. Bogdan MA, Bumbăcea D, et al. Ghid de Management al Astmului. 2019
8. Global Initiative for Asthma.GINA 2021 Executive Summary on Asthma Management and Prevention. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021.
9. Andronescu DV, et al. Astm. Bolile aparatului respirator. Editura Universitară „Carol Davila", 2010.

Capitolul 4
Cancerul bronhopulmonar

Ondin I.R. Zaharia

Definiție

Cancerul bronhopulmonar reprezintă rezultatul final al degenerării maligne a celulelor componente ale arborelui respirator. Acestea includ epiteliul bronșic, glandele bronșice, structurile alveolare și cele mezenchimale. Și tumorile carcinoide, rare, sunt incluse în definiția neoplasmului pulmonar. Afectarea malignă a parenchimului pulmonar include și metastazele pulmonare, cu proveniență variată.

Epidemiologie

Neoplasmul pulmonar este cel mai letal tip de cancer, respectiv are cel mai mare număr de decese raportat la incidență (ocupă locul al doilea după cancerul de sân la femei și locul întâi la bărbați)[1]. Raportul mortalitate/incidență este de 0,85, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 10-25%[1,2].

Supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 25% pentru neoplasmele non-microcelulare și de 7% pentru neoplasmul cu celule mici[1]. Corelația între tipul histologic și factorii de risc nu este clară, dar este demonstrat faptul că fumatul este corelat cu majoritatea tipurilor histopatologice de neoplasm pulmonar, atât fără celule mici, cât și cu celule mici[3].

Etiopatogenie

Factorii de risc

- Fumatul induce peste 85% dintre neoplasmele pulmonare[3]. Intensitatea expunerii se corelează cu creșterea riscului neoplazic (peste 30 pachete-an);
- Vârsta peste 65 de ani;
- Terenul genetic predispozant;
- Bronhopneumopatia cronică obstructivă;
- Infecțiile (tuberculoza);
- Azbestul (mezoteliomul pleural);
- Expunerea profesională (hidrocarburi policiclice aromate, compuși organo-halogenați);
- Radiația ionizantă.

Factorii genetici

Neoplasmul pulmonar este o entitate morbidă complexă și sofisticată, care se produce sub un teren genetic predispozant, combinat cu factori de mediu favorizanți, cauzatori de mutații „driver“, care întrețin cascada biologică responsabilă de proliferarea malignă[4].

- **Activarea protoncogenelor** responsabile de sinteza receptorilor membranari:
  - *KRAS* (adenocarcinom);
  - *EGFR* (adenocarcinom);
  - *FGRF* (epidermoid);
  - *PIK-3H* (epidermoid);
  - *MET cascade* (*Mesenchimal-Epitelial Transition factor*).
- **Mutații ale genelor implicate în protecția antitumorală:**
  - *LKB1*;
  - *P53*;
  - *Rb* (*retinoblastom protein*);
    - ▪ (Onco)Gena *ALK* pentru kinaza limfomului anaplazic este asociată cu adenocarcinoamele pulmonare la nefumători;
    - ▪ *C-ROS-1* mutantă (2%) se corelează cu adenocarcinoamele pulmonare la tineri nefumători.

Alte mutații asociate neoplasmelor pulmonare privesc genele *TP53*, *BRAF*, *MET* și altele. Terenul genetic pro-oncogenic descris favorizează multiplicarea și creșterea celulară aberantă, inhibarea morții celulare programate (apoptozei) și blocarea sistemelor de apărare celulară și umorală antitumorală ale sistemului. Anomaliile genetice reprezintă și ținte terapeutice, de unde și necesitatea cunoașterii acestora.

Morfopatologie

Din punct de vedere histologic, cancerul pulmonar include trei mari tipuri, figurate în Tabelul 1. Forme histologice mult mai rare sunt carcinomul bronhioloalveolar, sarcomul pulmonar și tumorile carcinoide.

TABELUL 1. Tipurile histologice de cancer pulmonar[5]

Cancerul microcelular (cu celule mici): 15%
Cancerul non-microcelular (fără celule mici): (85%)
• Adenocarcinom (40%)
• Carcinomul cu celule scuamoase (epidermoid) (30%)
• Carcinomul cu celule mari (15%)

Tabloul clinic

Peste 75% dintre pacienți sunt simptomatici în momentul examinării (stadiile III sau IV), numai 25% găsindu-se în stadii precoce (Tabelul 2)[5].

TABELUL 2. Stadiul evolutiv în momentul diagnosticului

Stadiul I	21%
Stadiul II	4%
Stadiul III	26%
Stadiul IV	41%

Simptomele

Sunt determinate de dezvoltarea loco-regională a tumorii, metastazele de proximitate sau la distanță și sindroamele paraneoplazice: tuse (cel mai frecvent, până la 75%), dispnee (60%, de intensitate variabilă, corelată cu leziunea neoplazică pulmonară și/sau cu alte entități comorbide, legate sau nu de prezența neoplaziei), scădere ponderală (aproximativ 70%, ca expresie a impregnației neoplazice), disconfort/durere toracică (aproximativ 50%, prin determinare pleurală sau afectare secundară osoasă), hemoptizie (25%), febră (20%), astenie (10%), dureri osoase (10%)[6]. Simptomele/semnele mai rare sunt disfagia, sindromul de venă cavă superioară, wheezingul, disfonia (afectarea nervului laringeu recurent, dominantă în neoplasmele pulmonare localizate în lobul superior stâng)[6]. Tumorile apicale pulmonare – Pancoast-Tobias – generează sindrom algic și manifestări neurologice (motorii și senzitive), prin afectarea plexului brahial și/sau a structurilor osoase de vecinătate. Acestea pot asocia semnul Claude-Bernard-Horner (mioză, ptoză palpebrală, enoftalmie și hiposudorație a hemifeței de pe partea leziunii, ca expresie a compresiunii lanțului simpatic de către tumoră sau/și procesele inflamatorii peri-tumorale).

Tumorile care prezintă localizare centrală pot genera wheezing localizat și – în funcție de gradul obstrucției bronșice – tablou clinic de atelectazie distal de obstrucție. Stenozele bronșice cu evoluție progresivă pot să asocieze pneumonii repetate la nivelul aceluiași lob (pneumonii retrostenotice, favorizate de staza bronșică, cu drenajul deficitar al secrețiilor din regiunile situate distal de stenoza bronșică).

Simptomele cele mai frecvente, generate de metastazele tumorii primare (30%), sunt cele induse de compresiunile mediastinale prin adenopatii metastatice și durerile osoase focale, determinate de invazia osoasă. Cefaleea, tulburările mintale, episoadele comițiale sugerează prezența metastazelor cerebrale (aproximativ 6% dintre bolnavii cu neoplasm pulmonar se prezintă la medic pentru fenomene neurologice)[6].

Profilul clinic al neoplasmului – este necesar să se aibă în vedere și simptomele/semnele sindroamelor paraneoplazice asociate tipurilor histologice ale bolii. Sindroamele paraneoplazice apar în până la 10% din cancerele pulmonare și sunt corelate cu secreția inadecvată, aberantă de compuși hormon-*like*[6]. În cancerul cu celule mici, sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) este întâlnit în până la 45% din cazuri; în cancerele non-microcelulare, frecvența sindromului este de până la 1%[6].

Investigații paraclinice

Trebuie să fie efectuate investigații biologice uzuale, investigații imunologice specifice, investigații imagistice și investigații invazive (puncție-biopsie din leziune sau rezecție chirurgicală), cu analiză histopatologică și imunochimie.

Testele biologice

Profilul biologic uzual este nespecific. Cu frevență variabilă este prezentă anemia normocromă, normocitară, sindromul biologic inflamator (proteina C reactivă) și anomalii ale testelor hepatice (sindrom citolitic, colestatic) care sugerează boală avansată, probabil indicând prezența metastazelor, precum și modificări biochimice induse de sindroamele paraneoplazice.

Profilul imunologic – markeri tumorali

Profilul imunologic al cancerelor pulmonare cu celule non-mici privește aspectul markerilor p53, citokeratine 5 și 6, TTF-1, citokeratina 7 și mucină. Nespecific, pot prezenta valori patologice și CA-19.9 și antigenul carcinoembrionar, dar vor fi interpretate numai în context (Tabelul 3). Distribuția profilului imunohistochimic este relativ specifică pentru prezența probabilă a tipurilor histologice de adenocarcinom, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule mari.

TABELUL 3. Profilul imunologic al cancerului pulmonar[7]

Markeri (%)	*Adenocarcinom*	*Carcinom cu celule scuamoase*	*Carcinom cu celule mari*
P53	7	99,2	52
Citokeratine 5/6	9,8	99,2	68
TTF-1	83,5	3,4	23
Citokeratina 7	97,2	23,5	77
Mucină	43,4	13,4	0

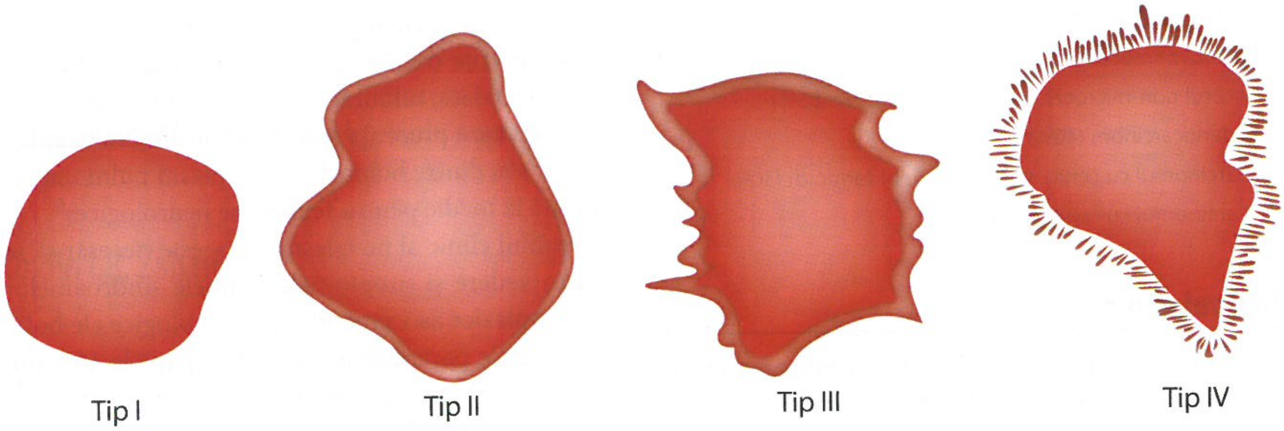

Tip I
Tip II
Tip III
Tip IV

FIGURA 1. Aspectul CT al unui nodul pulmonar solid.[5,6]
Tipul I: rotund-ovalar (caracter incert, posibil benign). Tipul II: neregulat (posibil malign). Tipul III: lobulat (probabil malign). Tipul IV: spiculat (malign).

Protocolul general de abordare diagnostică a unui nodul pulmonar

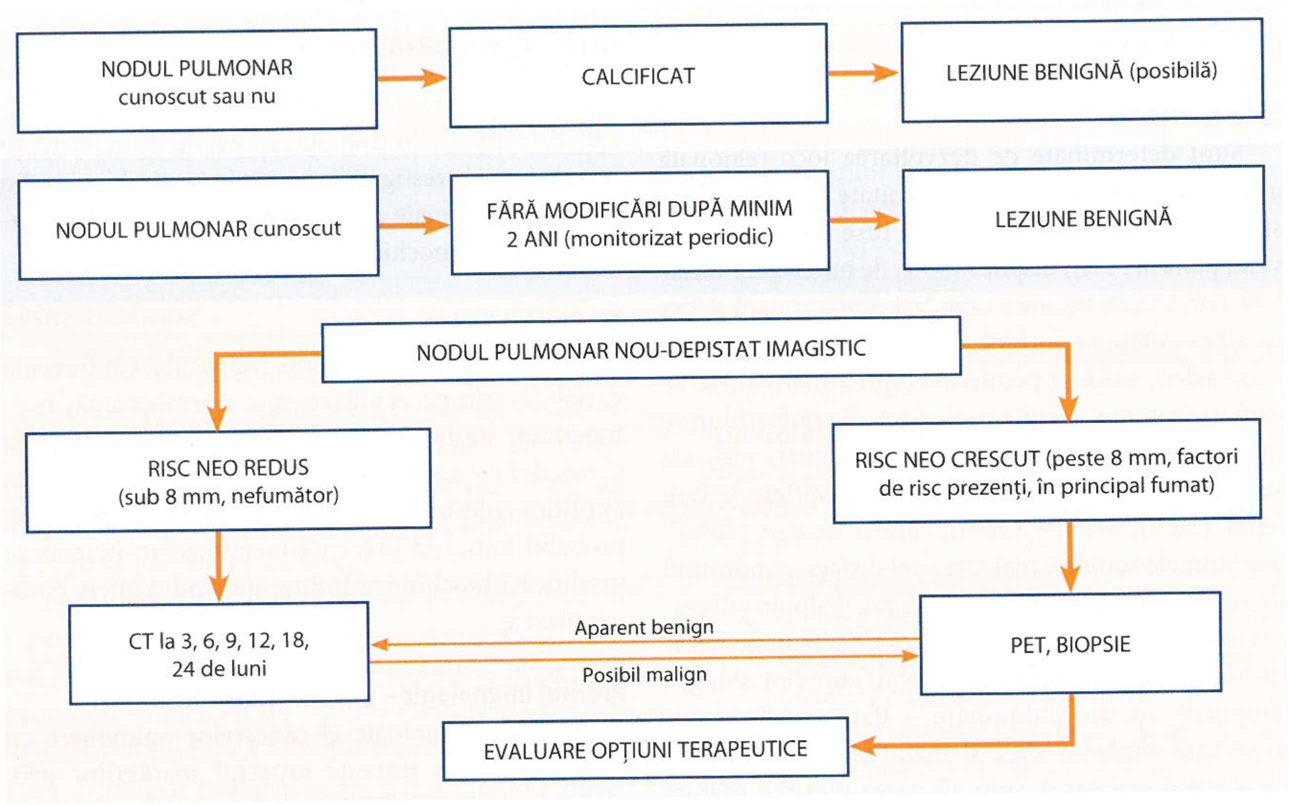

NODUL PULMONAR cunoscut sau nu
CALCIFICAT
LEZIUNE BENIGNĂ (posibilă)
NODUL PULMONAR cunoscut
FĂRĂ MODIFICĂRI DUPĂ MINIM 2 ANI (monitorizat periodic)
LEZIUNE BENIGNĂ
NODUL PULMONAR NOU-DEPISTAT IMAGISTIC
RISC NEO REDUS (sub 8 mm, nefumător)
RISC NEO CRESCUT (peste 8 mm, factori de risc prezenți, în principal fumat)
CT la 3, 6, 9, 12, 18, 24 de luni
Aparent benign
Posibil malign
PET, BIOPSIE
EVALUARE OPȚIUNI TERAPEUTICE

FIGURA 2. Protocolul general de abordare diagnostică a unui nodul pulmonar[8].

Investigații imagistice

Radiografia toracică standard (incidențele postero-anterioară și laterală) este investigația imagistică principală care ridică suspiciunea sau evidențiază elemente specifice de proliferări maligne pulmonare. În funcție de localizarea leziunilor, aspectul radiologic al acestora și efectul asupra elementelor anatomice juxtaiacente, modificările radiologice pot sugera tipul histologic de neoplasm pulmonar. Creșterea dimensiunii unui hil pulmonar, cu apariția de structuri spiculate, hilifuge și contur neregulat, dezorganizat, sugerează proliferare malignă centro-hilară, frecventă în neoplasmele epidermoide și în cancerul cu celule mici. Un nodul pulmonar solitar periferic sugerează adenocarcinom pulmonar, fiind necesară monitorizarea ulterioară prin tomografie computerizată (CT), descrisă ulterior.

CT este superioară radiografiei pulmonare pentru diagnosticarea, stadializarea și monitorizarea neoplasmului pulmonar, precum și pentru diagnosticul diferențial[8]. CT este investigația fundamentală în urmărirea unui nodul pulmonar, care nu este neapărat malign, referindu-se la forma, dimensiunea, consistența și dinamica evolutivă a leziunii. Aspectul CT al nodulilor pulmonari (Fig. 1) este descris ca: (1) nodul cu aspect spiculat al conturului (malign cel mai probabil); (2) nodul solid, fără contur spiculat (de urmărit în evoluție); (3) nodul semisolid (de urmărit în evoluție,

	T	N	M
Stadiul IA	1	0	0
Stadiul IB	2	0	0
Stadiul IIA/B	1-2	1	0
Stadiul IIIA	X-3	2	0
	4	X	0
Stadiul IIIB	X-4	3	0
Stadiul IVA	X	X	1a
Stadiul IVB	X	X	1b

T1 – tumoră sub 2 cm
T2 – tumoră 2-3 cm
T3 – tumoră 3-5 cm
T4 – tumoră 5-7 cm sau peste 7 cm

N1 – grup ganglionar hilar sau/și peribronșic de aceeași parte
N2 – grup ganglionar mediastinal sau/și subcarinal de aceeași parte
N3 – ganglioni bilaterali (hilari/mediastinali), supraclavicularo

M1 – metastaze
M1a – contalaterale, pleurezie, pericardită
M1b – la distanță

FIGURA 3. Stadializarea neoplasmului pulmonar (forma simplificată)[6].

în special modificările părții solide); (4) nodul cu aspect de „sticlă mată" (de urmărit în evoluție). CT oferă și evaluarea leziunilor asociate neoplaziei pulmonare, adenopatiile, invazia loco-regională, precum și alte leziuni asociate, fără legătură cu neoplasmul propriu-zis. Forma nodulului la CT orientează către caracterul malign sau incert al leziunii.

Evaluarea periodică prin CT a evoluției nodulului pulmonar orientează asupra probabilității de malignitate a acestuia. Astfel, un nodul pulmonar solid, care la urmărirea prin CT la 3, 6, 9, 12 și 24 luni nu-și modifică dimensiunea, este, cel mai probabil, benign (Fig. 2)[8].

Bronhoscopia cu biopsie, lavaj bronhoalveolar și examen histopatologic oferă evaluarea morfologică directă, precum și posibilitatea prelevării de țesut patologic pentru investigația morfopatologică, prin biopsia din leziune, sau transbronșic, în situația în care poziționarea anatomică a leziunii o permite. Lavajul bronhoalveolar practicat în cadrul bronhoscopiei oferă suplimentar date de diagnostic pozitiv și diferențial.

Biopsia transtoracică cu ac fin sub control CT (pentru leziunile neabordabile bronhoscopic) și examenul histopatologic confirmă diagnosticul.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) este utilă în evaluarea magnitudinii dezvoltării tumorii, după ce s-a stabilit diagnosticul pozitiv cert prin altă metodă diagnostică, și în monitorizarea eficienței tratamentului. Nu are valoare – ca metodă independentă – în diagnosticul neoplasmului.

Stadializarea neoplasmului pulmonar (forma simplificată) este prezentată în Fig. 3[6].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv de neoplasm pulmonar se stabilește pe baza suspiciunii clinice, tabloului radiologic, investigațiilor biologice și histopatologice. Indicațiile chirurgicale pentru neoplasmele pulmonare depind de stadiul, tipul histologic, localizarea și extinderea tumorii, precum și de starea funcțională și comorbiditățile pacientului.

Criteriile de diagnostic pozitiv al neoplasmului pulmonar sunt următoarele:

- Istoricul medical, care poate include factori de risc, simptome, comorbidități și tratamente anterioare.
- Examenul fizic, care poate evidenția semne de afectare pulmonară, ganglionară sau extratoracică, cum ar fi dispnee, wheezing, cianoză, edemul feței sau gâtului, adenopatie supraclaviculară sau axilară, hepatomegalie, ascită sau edeme periferice.
- Investigațiile imagistice, care pot detecta prezența, dimensiunea, localizarea și extinderea tumorii, precum și eventualele metastaze la nivelul altor organe. Cele mai utilizate investigații imagistice sunt radiografia toracică, CT toracică, PET-CT, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și ecografia.
- Analizele de laborator, care pot evalua starea generală a pacientului, funcțiile hepatică și renală, markerii tumorali și profilul molecular al tumorii. Analizele de laborator pot include analiza sângelui, lichidului pleural și sputei, precum și teste moleculare, cum ar fi testarea mutațiilor EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, HER2, RET sau NTRK[9,10].
- Biopsia pulmonară, care constituie procedura de confirmare definitivă a diagnosticului de cancer pulmonar, prin examinarea microscopică a țesutului tumoral prelevat din plămân, bronhii, ganglioni limfatici sau alte zone suspecte. Biopsia pulmonară poate fi efectuată prin metode variate, incluzând bronhoscopia, toracocenteza, toracoscopia, mediastinoscopia, biopsia transtoracică sau biopsia chirurgicală[11].

Sindroamele paraneoplazice în neoplasmul pulmonar

Sindroamele paraneoplazice în cancerele pulmonare au frecvență variabilă și se corelează adeseori cu tipul histologic al neoplasmului. Ele sunt asociate mai frecvent cu neoplasmele slab diferențiate (de orice tip celular) și sunt generate de producerea, de către celula tumorală, de compuși hormon-*like* sau de mediatori falși, care generează efecte multisistemice unice sau combinate, menționate în Tabelul 4. Este de menționat că evidențierea clinică a unui tablou care sugerează sindrom paraneoplazic NU trebuie considerată cu valoare diagnostică semnificativă, dacă diagnosticul de cancer pulmonar nu a fost stabilit prin alte metode diagnostice, mai precise.

Producția ectopică de ACTH este menționată la aproximativ 50% din pacienții cu cancer pulmonar, dar sindromul Cushing tipic apare la până la 5% din pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici[6].

TABELUL 4. Sindroamele paraneoplazice în cancerul pulmonar

Endocrine (cvasi-sugestive în context)*
- Secreția inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
- Sindromul Cushing
- Ginecomastie
- Hipertiroidism
- Hipercalcemie
- Sindromul carcinoid

Neurologice (diferite de metastaze) (nespecifice)*
- Encefalite
- Mielite
- Neuropatii periferice senzitive subacute
- Sindromul miastenic Eaton-Lambert

Reumatologice/locomotorii (nespecifice)*
- Hipocratism digital
- Dermato-polimiozite
- Osteoartropatia hipertrofică pneumică
- Sindroame vasculitice

Hematologice (nespecifice)*
- Anemie
- Leucocitoză/eozinofilie
- Trombocitoză sau trombocitopenie, purpură trombocitopenică
- Flebite secundare
- Tulburări majore ale echilibrului fluido-coagulant (CID)

Renale (nespecifice)*
- Glomerulonefrită membranoasă
- Sindromul nefrotic

Cutanate (nespecifice)*
- Eritrodermie
- Dermite exfoliative
- *Achantosis nigricans*
- Prurigo
- Sindromul Sweet (dermatoza neutrofilică acută febrilă)
- Eritemul multiform

* Sindroamele menționate nu au specificitate diagnostică semnificativă și vor fi interpretate în contextul clinic.

Hipercalcemia are o frecvență de până la 25% la bolnavii cu cancer pulmonar, fiind corelată, probabil, cu afectarea metastatică ososasă și cu hiperproducția de peptide parathormon-*like* (neoplasmul epidermoid)[6].

Producerea de autoanticorpi de către clonele maligne explică sindroamele paraneoplazice reumatologice și vasculitice (dermato-miopatiile inflamatorii, unele determinări neurologice).

Sindromul miastenic Eaton-Lambert este corelat în până la 8% din cazuri cu cancerul pulmonar cu celule mici și este generat prin producerea de autoanticorpi anti-canale de calciu dependente de voltaj, presinaptice, ale joncțiunii neuromusculare[6].

Tratament

Principiile tratamentului

Terapia neoplasmului pulmonar este o abordare multidisciplinară complexă, care necesită colaborarea dintre medicul internist, pneumolog, imagist, anatomopatolog, imunolog, bronholog, chirurg pneumolog/toraco-vascular și oncolog.

Principiile generale de tratament al cancerului pulmonar se bazează pe:

1. Stadiul tumorii (TNM), inclusiv poziția anatomică a tumorii;
2. Tipul histologic al tumorii, profilul genetic;
3. Imuno-histologia tumorii (receptorii membranari ai celulei tumorale);
4. Comorbiditățile pacientului;
5. Evaluarea contraindicațiilor/efectelor adverse ale tratamentului.

Tratamentul cancerului pulmonar include:

1. Chimioterapia clasică/radioterapia, pentru inhibiția replicării tumorale;
2. Terapii biologice (anticorpi monoclonali pentru receptorii celulei tumorale și receptorii celulelor implicate în apărarea antitumorală – limfocitele T) – inhibarea replicării tumorale, stimularea apărării antitumorale;
3. Imunoterapie (inhibitori ai mesagerilor secundari intracelulari, în principal inhibitori ai tirozin-kinazei) – inhibiția replicării tumorale;
4. Vaccinuri antitumorale (în dezvoltare);
5. Tratamentul chirurgical.

- Chimioterapicele principale, frecvent utilizate în tratamentul cancerului pulmonar, sunt:
  - Agenții alchilanți: cisplatina, carboplatina și oxaliplatina;
  - Antimetaboliții: pemetrexedul (antifolic);
  - Inhibitorii de topoizomerază: etopozida, irinotecanul și topotecanul;

  - Inhibitorii de degradare microtubulară (taxani): paclitaxelul, docetaxelul și nab-paclitaxelul.

Chimioterapia se asociază terapiilor biologice și radioterapiei, în prezent nemaifiind utilizată singură.

- Terapiile biologice - anticorpi monoclonali - în neoplasmul pulmonar non-microcelular.
- Anticorpii monoclonali utilizați în terapia cancerului pulmonar non-microcelular sunt:
  - Cetuximab (leagă receptorul EGFR, reducând rata de diviziune și capacitatea de diseminare a celulei tumorale, pentru cancerele pozitive la acest receptor).
  - Ipilimumab (activează receptorul CTLA-4 limfocitar, stimulând activitatea antineoplazică a limfocitului T).
  - Pembrolizumab (cuplează receptorul PD -L1 de pe limfocitul T, efect care stimulează activitatea antitumorală a limfocitului T).
  - Brentuximab (blochează receptorul HER-2 de pe membrana celulei tumorale, accelerând apoptoza acesteia).
- Anticorpii monoclonali utilizați în terapia neoplasmului pulmonar cu celule mici:
  - Trastuzumab (HER-2).
  - Rituximab (CD20).
  - Durvalumab (PD-1).
  - Nivolumab (PD-L1).
- Inhibitorii de tirozin-kinază:
  - Afatinib: a fost introdus în 2016 și este utilizat în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici. Este o tiazolcarboxamidă și are eficacitate semnificativă în inhibarea activității tirozin-kinazei EGFR.
  - Nilotinib: a fost dezvoltat în 2007 și este, de asemenea, utilizat în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici. Este o aminopirimidină și are o acțiune puternică împotriva tirozin-kinazei BCR-ABL.
  - Lorlatinib: a fost lansat în 2018 și este un inhibitor al tirozin-kinazei ALK, care este implicată în aproximativ 25% din cazurile de NSCLC.
  - Ceritinib: a fost lansat în 2015 și este un inhibitor al tirozin-kinazei ALK, care are o acțiune similară cu lorlatinib.

Tratamentul chirurgical

În general, chirurgia este considerată o opțiune terapeutică curativă pentru neoplasmele pulmonare non-microcelulare în stadiile I-III și pentru boala oligometastatică[1]. Chirurgia poate fi utilizată și ca tratament paliativ sau adjuvant în cazurile selectate de cancer pulmonar non-microcelular avansate sau de cancer pulmonar cu celule mici.

Tipul de intervenție chirurgicală depinde de dimensiunea și localizarea tumorii, precum și de rezerva funcțională pulmonară a pacientului. Procedurile chirurgicale pot fi clasificate în:

- Rezecție sublobară: a) cuneiformă, b) segmentară;
- Rezecție pulmonară majoră standard: a) lobectomie, b) bilobectomie, c) pneumonectomie;
- Rezecție pulmonară extinsă: a) bronhoplastie, b) angioplastie, c) rezecție toracică *en bloc*[2].

Rezecția sublobară este indicată pentru tumorile periferice mici (<2 cm), cu risc scăzut de invazie vasculară sau limfatică, ori pentru pacienții cu funcție pulmonară limitată, care nu pot tolera o rezecție mai extinsă[1]. Rezecția pulmonară majoră standard este considerată standardul de aur pentru majoritatea cancerelor non-microcelulare, oferind cele mai bune șanse de vindecare și supraviețuire pe termen lung[2]. Rezecția pulmonară extinsă este rezervată pentru tumorile care implică structurile adiacente, cum ar fi bronhiile principale, vasele pulmonare sau peretele toracic, și necesită evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc[1].

Abordul chirurgical poate fi deschis sau minim invaziv, în funcție de experiența chirurgului, preferințele pacientului și complexitatea cazului. Chirurgia toracică video-asistată și chirurgia robotică au devenit din ce în ce mai populare în ultimii ani, oferind avantaje precum durere postoperatorie redusă, recuperare mai rapidă, scurtarea spitalizării și o calitate a vieții îmbunătățită, fără a compromite siguranța sau eficacitatea[3]. Totuși, aceste tehnici necesită o curbă de învățare adecvată și o selecție atentă a pacienților, deoarece nu sunt potrivite pentru toate tipurile de tumori sau de pacienți[3]. Indicațiile chirurgicale pentru neoplasmele pulmonare pot fi influențate și de terapiile sistemice, cum ar fi chimioterapia, imunoterapia sau terapia țintită, care pot fi administrate înainte de, după sau în loc de chirurgie, în funcție de stadiul și caracteristicile moleculare ale tumorii[4]. Terapiile neo-adjuvante pot reduce volumul tumoral, pot eradica boala microscopică și pot selecta pacienții cu răspuns favorabil pentru chirurgie[4]. Terapiile adjuvante pot elimina celulele tumorale reziduale, pot preveni recurența și pot îmbunătăți supraviețuirea[4]. Terapiile alternative pot fi o opțiune pentru pacienții care nu sunt candidați pentru chirurgie sau care refuză intervenția chirurgicală[2].

În concluzie, indicațiile chirurgicale pentru neoplasmele pulmonare sunt variate și complexe, și necesită evaluarea multidisciplinară și individualizată a fiecărui pacient. Chirurgia rămâne o componentă esențială a tratamentului neoplasmelor pulmonare, dar necesită integrarea cu alte modalități terapeutice, pentru a optimiza rezultatele.

DE REȚINUT

- Neoplaziile pulmonare au etiologie eterogenă (de la predispoziția genetică până la factori variați de mediu și regim de viață). Datele din literatură arată însă că fumatul reprezintă un factor de risc comun pentru toate tipurile histologice de neoplasm pulmonar. Corelația cu valoarea statistică cea mai puternică este aceea dintre fumat și neoplasmul scuamos (epidermoid).
- Cel mai frecvent tip histologic de neoplasm pulmonar este adenocarcinomul. Aspectul imagistic al adenocarcinomului, frecvent întâlnit, este de nodul pulmonar solitar periferic, dar se va avea în vedere că o mare proporție de imagini nodulare pulmonare periferice nu sunt maligne. Tomografia computerizată este investigația standard pentru monitorizarea unui nodul pulmonar, oferind elemente de diagnostic diferențial între leziunile maligne și cele benigne (în funcție de forma, conturul, structura și dinamica de creștere a respectivei formațiuni).
- Diagnosticul pozitiv al bolii se bazează pe suspiciunea clinică (simptome respiratorii la un pacient cu sindrom consumptiv progresiv și factori de risc pozitivi), urmată de explorări imagistice (tomografie computerizată) și investigații invazive (puncție-biopsie, rezecție chirurgicală), cu analiza ulterioară histopatologică și imunohistochimică.
- Principiile generale de tratament includ latura oncologică și, în funcție de stadiul bolii, terapia chirurgicală. Tratamentul oncologic include chimioterapie (agenți alchilanți, antifolice, inhibitori de topoizomerază și inhibitori ai degradării microtubulare), în asociere – în funcție de tipul histologic și caracterele imunohistochimice ale tumorii – cu terapii biologice (anticorpi monoclonali) și inhibitori de tirozin-kinază. În coroborare cu terapia chirurgicală, tratamentul oncologic combinat citat anterior a crescut supraviețuirea pacienților cu neoplasm pulmonar, inclusiv a celor cu neoplasm cu celule mici.

Bibliografie

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. *World Health Organization*, 2021.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33
3. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2025. 3rd ed. Geneva: *World Health Organization*; 2019.
4. Li HY, Kern JA. Genetic and molecular changes in lung cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, *6th ed.* 2023; McGraw-Hill Education. Chapter 107; 1864–1868.
5. Salahuddin M, Ost DE. Approach to the patient with pulmonary nodules. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6th ed. 2023; McGraw-Hill Education. Chapter 110; 1914-1917.
6. Burks AC, M. Rivera MP. Clinical evaluation and staging of lung cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6th ed. 2023; McGraw-Hill Education. Chapter 112: 1950-1958.
7. Sterlaci W, Savic S, Schmid T, et al. Tissue-sparing application of the newly proposed classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact. *Am J Clin Pathol.* 2012;137: 946-956.
8. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e93S–e120S.
9. Lizky LA. The pathology of bronchogenic carcinoma. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 6th ed. 2023; chapter 111;1929-1947.
10. Labarca G, Folch E, Jantz M, et al. Adequacy of samples obtained by endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for molecular analysis in patients with non-small cell lung cancer. systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(10):1205–1216.
11. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304(20):2245–22.
12. Waters JK, Reznik SI. Treatment of non-small cell lung cancer: surgery. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6th ed. 2023; McGraw-Hill Education. Chapter 113;1964.
13. Carr LL. Treatment of non-small-cell cancer: chemotherapy and immunotherapy. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6th ed. 2023; McGraw-Hill Education. Chapter 114; 1977-1987.

Capitolul 5
Tuberculoza pulmonară

Justina Antonela Dragomir

Definiție

Tuberculoza (TB) este o boală infecto-contagioasă cu caracter endemic, produsă de bacteria aparținând complexului *Mycobacterium tuberculosis (MTB)*, caracterizată de formarea de granuloame cu inflamație sau distrucție tisulară importantă, localizare de regulă pulmonară și evoluție cronică în absența tratamentului[1].

Date epidemiologice

În România, TB este o problemă majoră de sănătate publică, incidența globală a bolii (cazuri noi și recidive) fiind cea mai ridicată din Uniunea Europeană și una din cele mai mari din Regiunea Europa a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Incidența globală a scăzut de la 142,2$\%_{000}$ în anul 2002 la 37,3$\%_{000}$ în anul 2020. Mortalitatea a scăzut de la 10,3$\%_{000}$ în 2002 la 3,5$\%_{000}$ în 2020. Rata de succes terapeutic la cazurile noi pulmonare, confirmate bacteriologic, se menține crescută, la valori peste 80%. Din păcate, la TB cu germeni rezistenți, rata de succes terapeutic se menține sub 50% (39,7%).[2]

Etiologie, transmitere, patogenie

Etiologie

TB este o afecțiune ale cărei transmitere și patogenie sunt profund intricate. Infecția se datorează unei micobacterii aparținând complexului MTB, familia *Mycobacteriaceae*, ordinul *Actinomycetales*.

Micobacteriile tuberculoase se înrudesc și cu micobacteriile netuberculoase (NTM), dar și cu agentul etiologic al leprei (*Mycobacterium leprae*) sau bacilul Hansen. Dintre speciile patogene de micobacterii tuberculoase, agentul patogen cel mai frecvent întâlnit la om este MTB (varianta *hominis*), descoperit de Robert Koch în 1882. Din complexul MTB (CMTB) fac parte și *Mycobacterium bovis* (care se regăsește în vaccinul BCG), *Mycobacterium africanum, Mycobacterium canetti, Mycobacterium caprae, Mycobacterium pinnipedii, Mycobacterium microti, Mycobacterium orygis, Mycobacterium mungi. Mycobacterium bovis,* identificat de Th. Smith în 1896, sursă importantă de transmitere a TB în trecut, prin laptele nepasteurizat, astăzi este rareori raportat, ca urmare a diagnosticării precoce a TB la bovine.[3]

MTB este un bacil subțire, drept sau ușor încurbat, nesporulat, slab aerob, cu dimensiuni cuprinse între 0,5 și 3 μm. Timpul de generație este lung, de 18-24 de ore, motiv pentru care primele colonii identificabile cu ochiul liber (în cultură) apar după minimum 21 de zile de la inoculare. Micobacteriile nu se colorează cu ușurință și sunt frecvent neutre la colorația Gram. Odată realizată colorarea, MTB nu se decolorează cu acid-alcool, caracteristică ce le justifică clasificarea drept bacili acid-alcoolo-rezistenți (BAAR). Bacilii „morți“ conservă acid-alcoolo-rezistența (Fig. 1).[1]

Peretele micobacterian are o structură diferită de a celorlalte bacterii, fiind format dintr-un strat intern și unul extern, care înconjoară membrana celulară. Stratul exterior constă din lipide și proteine. Lipidele (acizii micolici) sunt legate de arabinogalactamii și peptidoglicanii subiacenți. Această structură este responsabilă de permeabilitatea foarte scăzută a peretelui celular (și de ineficiența majorității antibioticelor asupra acestui microorganism).[1,4] În plus, unele lipide, ca trehalozele acilate, sau „cord factor“, pot juca un rol în virulență, inducând fenomene mediate de citokine. Arabinogalactamul este implicat în relația microorganism-gazdă, facilitând supraviețuirea MTB în interiorul macrofagelor.

Transmiterea infecției

Cel mai frecvent, infecția se transmite de la omul bolnav (de tuberculoză pulmonară contagioasă) către alte personane, prin intermediul particulelor infectante care sunt aerosolizate prin tuse, strănut sau vorbire. Picăturile de dimensiuni mici se usucă rapid,

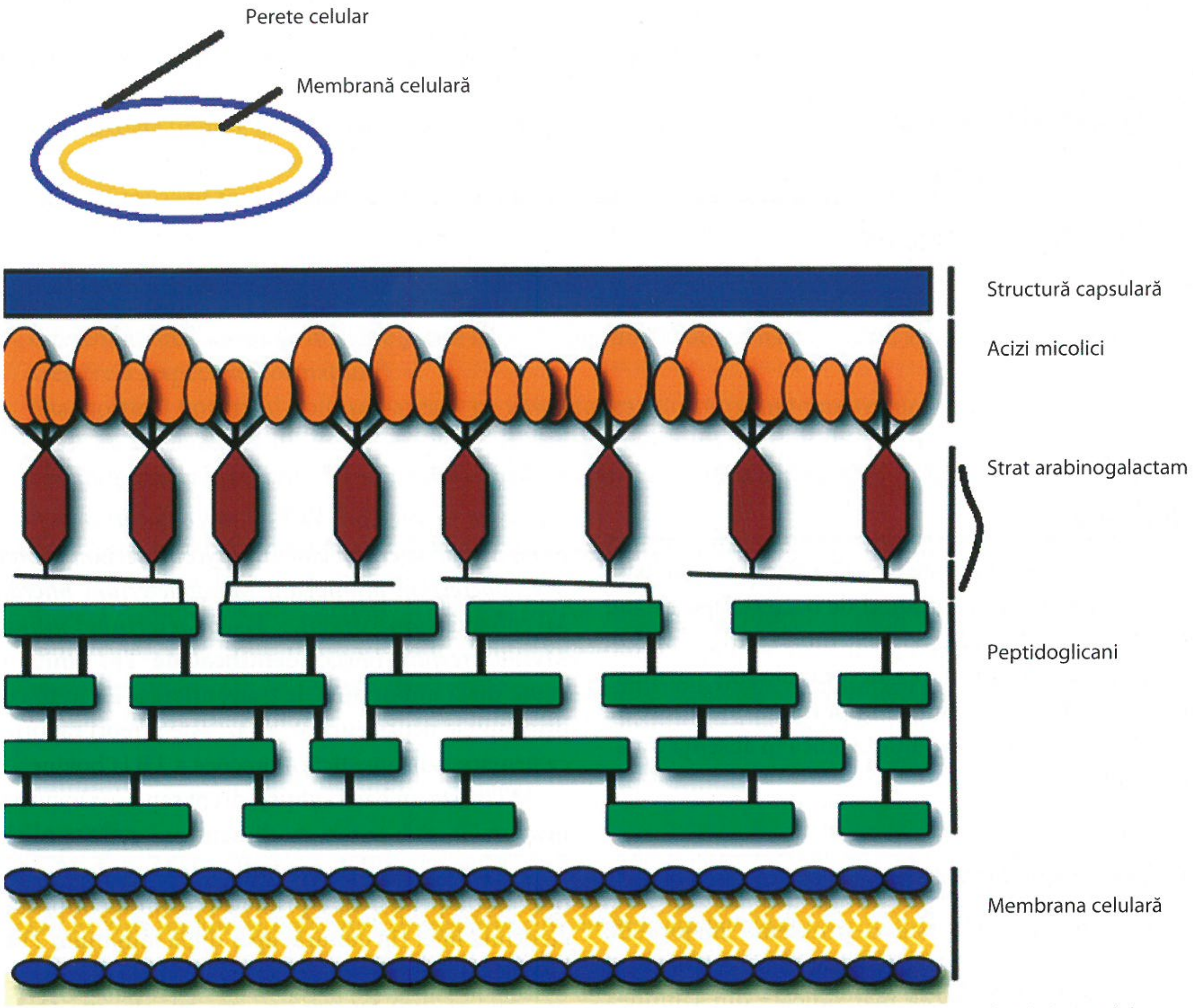


FIGURA 1. Structura peretelui celular.[4]

iar cele mai mici dintre ele (diametrul sub 5-10 μm) pot rămâne suspendate în aer timp de mai multe ore și pot pătrunde în căile aeriene terminale. Un acces de tuse poate conține aproximativ 3 000 de particule infectante. În trecut, laptele nepasteurizat era o sursă importantă de infecție cu *Mycobacterium bovis*. Alte căi mai rare de transmitere - transcutanată sau transplacentară - sunt fără semnificație epidemiologică. Infecțiozitatea cazului și mediul în care are loc transmiterea joacă un rol important. Studii efectuate la contacții pacienților cu TB au arătat că persoanele a căror spută conține BAAR vizibili la microscop joacă cel mai important rol în transmiterea infecției. Acești pacienți prezintă TB pulmonară cavitară sau a tractului respirator (endobronșică sau laringiană) și produc o spută care conține până la 5 000-10 000 BAAR/ml. Pacienții cu frotiu de spută negativ (fără BAAR vizibili microscopic) și cultură pozitivă sunt mult mai puțin contagioși, iar cei care au boală pulmonară cu microscopie negativă și culturi negative sau TB extrapulmonară sunt necontagioși. Aglomerările umane în camere slab ventilate influențează pozitiv transmiterea bacilului Koch (BK). În concluzie, riscul de dobândire a infecției cu MTB este determinat în principal de factori exogeni. Se estimează că un caz de TB BK pozitiv în microscopie infectează 2-3 contacți până în momentul diagnosticării și inițierii tratamentului.[1]

Populația micobacteriană are caracteristici biologice și epidemiologice diferite, cu rol în desfășurarea procesului epidemiogen al TB, în care sursele de infecție au grade diferite de infectivitate și contagiozitate. Caracteristicile epidemiologice ale MTB sunt:

- Patogenitatea, ce reprezintă capacitatea germenului de a produce îmbolnăviri și care poate suferi modificări sub acțiunea medicamentelor antituberculoase. Este o caracteristică a speciei.
- Virulența sau agresivitatea, este capacitatea de multiplicare a germenilor cu determinism genetic, nefiind constantă în timp și spațiu. Acest fapt a fost demonstrat pe tulpinile cu virulență atenuată din unele teritorii din Africa și India, precum și la tulpinile chimiorezistente, prin lipsa de apărare la acțiunea peroxizilor tisulari, datorată absenței catalazei. Este o caracteristică a tulpinii.

- Sensibilitatea la medicația antituberculoasă (anti-TB) predomină în tulpinile sălbatice, care nu au venit în contact cu medicația anti-TB; există mutanți spontani de rezistență și în populațiile „sălbatice“ sensibile, asupra cărora nu a acționat încă efectul selectiv al medicației.
- Rezistența la medicația anti-TB poate fi nativă (*Mycobacterium bovis* este rezistent la pirazinamidă) sau dobândită (Canetti: o populație este considerată rezistentă dacă există >10 000 mutanți/populație de 10 000 000 germeni).[3]

Caracteristicile epidemiologice ale MTB (virulența, patogenitatea și sensibilitatea la medicația anti-TB) sunt foarte variate. Tulpina tip *hominis* (BK, MTB) este patogenă pentru om, maimuță și slab patogenă pentru iepure și unele animale domestice (câine, pisică). *Mycobacterium bovis* este patogen pentru bovidee, iepure, cobai, maimuță și mai puțin patogen pentru om și restul mamiferelor.

Varianta atenuată a *Mycobacterium bovis* din componența vaccinului BCG (Calmette-Guerin) este nepatogenă pentru om și animalele de experiență, dar poate fi patogenă pentru imunodeprimați (de exemplu, pacienții seropozitivi pentru HIV, cei aflați în terapie biologică).[3]

Spre deosebire de riscul infectării cu MTB, riscul de îmbolnăvire după infectare depinde mai mult de factori endogeni, cum ar fi predispoziția nativă individuală la boală și nivelul de eficiență a imunității mediate celular. Aproape 10% din persoanele infectate cu MTB își mențin riscul de îmbolnăvire pe tot parcursul vieții, dar riscul de îmbolnăvire este maxim în primii 2 ani după infecție. 5% din cei infectați pot prezenta îmbolnăviri precoce (3-5 ani), restul de 5% putând face forme de îmbolnăvire tardivă la vârsta adultă, după o îndelungată perioadă de latență (aproximativ 10 ani de la primoinfecție). Pentru restul de 90% dintre infectați, bacilii tuberculoși pot persista în leziunile reziduale sub formă dormantă pe tot parcursul vieții, excepție făcând persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV)[1,3].

Cel mai puternic factor de risc pentru dezvoltarea TB la persoanele infectate este coinfecția cu HIV, care inhibă imunitatea celulară. Riscul de transformare a infecției latente în boală activă este direct corelat cu gradul de imunodepresie al pacientului.

O varietate de boli favorizează dezvoltarea TB active: tratamentul imunosupresor, situațiile asociate cu malnutriția (gastrectomia, bypassul jejunoileal). Mai mult, prezența unor leziuni tuberculoase fibroase autovindecate constituie un risc ridicat de boală activă.[1]

Boala manifestă clinic apărută imediat după infectare este numită TB primară și apare de regulă la copiii cu vârsta până în 4 ani. Această formă de boală este de regulă severă și diseminată, dar necontagioasă. Infecția cu MTB dobândită la o vârstă mai mare creează posiblitatea ca sistemul imunitar să fie eficient și să limiteze extinderea sa. Infecția dobândită la pubertate favorizează apariția formelor de îmbolnăvire primo-secundare. Bacilii rămași dormanți pot persista mai mulți ani sub această formă, reactivarea putând să apară mult timp după, determinând apariția formelor de TB secundară care, în funcție de tipul leziunilor, pot avea un grad înalt de contagiozitate.[1,3]

Patogenie

Cum s-a mai menționat, sursa de BK este, cu rare excepții, pacientul bolnav de tuberculoză, capabil să emită aerosoli infectanți. Cu alte cuvinte, transmiterea se face de la pacientul bolnav de TB secundară cu leziuni cavitare vizibile radiologic. Pacienții cu leziuni cavitare sunt considerați mai contagioși decât cei fără cavități, examenul de spută pentru BK fiind în mai mare măsură pozitiv la pacienții cu leziuni „tipice radiologic“ (cavități situate în lobii superiori sau segmentele apicale ale lobilor inferiori). Pacienții cu TB laringiană sunt mai contagioși decât cei cu TB pulmonară.[5]

La peste 95% din cazuri, contaminarea se produce pe cale inhalatorie și rareori prin ingestia laptelui infectat (nepasteurizat) sau inocularea percutranată (accidental în spital sau laborator). Căi mult mai rare de transmitere sunt reprezentate de cea conjunctivală (proiectarea de particule infectante pe conjunctiva persoanei predispuse) sau transplacentar (difuziunea hematogenă a germenilor sau aspirarea de lichid amniotic infectat).[1]

În ceea ce privește receptorii, persoanele imunocompetente care au fost infectate în trecut sunt rezistente la reinfecție în proporție de 80%, în timp ce imunocompromișii se reinfectează, chiar dacă au avut tratamentul adecvat.

Agentul patogen (BK) se poate prezenta sub forma unor tulpini mai mult sau mai puțin virulente. Pacienții se pot infecta cu tulpini cu sensibilitate la medicamentele antituberculoase sau cu rezistență, fără a se putea face vreo diferență între ele în privința virulenței.[5]

Infecția tuberculoasă

Receptivitatea fiecărui individ permite ca o expunere potențial generatoare a unei infecții tuberculoase să capete diferite modele de manifestare: absența infecției TB, prin eliminarea sau distrugerea germenilor înainte de multiplicarea în țesuturi și diminuarea intensității reacțiilor imune (fenomenul presupune o apărare nativă eficientă și este demonstrată prin negativitatea testului tuberculinic sau a IGRA); infecția asimptomatică, ocultă (latentă, ITBL) prin apărarea imună eficientă, elimină riscul transformării infecției în boală; și infecția urmată de îmbolnăvire – se produce în caz de depresie imună, cu apariția imediată a TB primare sau la distanță în timp, TB secundară, transformând infecția în îmbolnăvire.

Interacțiunea BK cu organismul receptor începe din momentul în care sunt inhalate particulele infectante. Distribuția particulelor infectante în căile aeriene este determinată de tiparul distribuției ventilației. Aceasta este mai bine reprezentată în zonele medii și inferioare ale plămânilor. La persoanele imunocompetente, majoritatea bacililor inhalați sunt reținuți în căile aeriene superioare și sunt expulzați de către celulele ciliate ale mucoasei. O mică parte (sub 10%) ajunge în alveolele pulmonare. La acest nivel, macrofagele alveolare activate nespecific fagocitează bacilii și, în funcție de gradul de activare nespecific al celulelor fagocitare, factorii de rezistență ai gazdei și mecanismele de rezistență bacteriană, îi distrug sau nu. În stadiul inițial al interacțiunii gazdă-bacterie, fie macrofagele gazdei limitează multiplicarea bacilară prin producția de enzime proteolitice și citokine, fie bacilii încep să se multiplice, situație în care se produce distrugerea macrofagului (prin liză). Atunci când reacția microbicidă a macrofagelor este inadecvată, bacteriile se multiplică logaritmic, dublându-se la fiecare 24 ore, până când apar macrofage noi. Noile macrofage atacă bacilii și astfel ciclul continuă. Bacilii din leziunea inițială se răspândesc în circulația sangvină sau limfatică (bacteriemie ocultă) și determină localizări micobacteriene în alte regiuni ale corpului: cortexul renal, metafiza oaselor lungi și zonele apicale ale plămânilor (zone ce beneficiază de un aflux de sânge crescut și, implicit, de oxigenare crescută) și unde mai târziu se va dezvolta tuberculoza adultului.[1,5] Această răspândire duce la declanșarea imunității mediate celular și determină apariția de macrofage capabile să distrugă și să fagociteze bacilii. Acest stadiu (inițial) al infecției este asimptomatic. Există dovezi epidemiologice care sugerează că sunt necesare 18-24 de luni după primoinfecție pentru ca procesele imune să devină complete. Odată cu dezvoltarea imunității specifice și acumularea unui număr suficient de mare de macrofage la sediul leziunii primare, iau naștere leziunile granulomatoase (tuberculii). Aceste leziuni sunt formate din limfocite și macrofage activate (celule epitelioide și celule gigante). Inițial, reacția de distrugere tisulară instalată este singurul eveniment care limitează creșterea micobacteriilor în interiorul macrofagului, deoarece reacția de distrugere a acestora produce și o necroză solidă în centrul tuberculului. MTB poate supraviețui în zona de necroză, dar creșterea este inhibată de privarea de oxigen și de pH-ul scăzut. În acest stadiu, unele leziuni se pot vindeca prin fibroză sau calcificare, altele vor suferi o evoluție ulterioară. Chiar dacă are loc vindecarea leziunii, în interiorul macrofagelor sau în materialul necrozat pot persista bacili dormanți mai mulți ani sau pe toata durata vieții pacientului (ITBL). Aceste leziuni pot apărea pe radiografii ca zone de fibroză sau calcificări (complexul Ranke). Macrofagele sunt cele mai importante celule implicate în răspunsul imun antituberculos, prin activitatea de procesare și prezentare a antigenelor și cea de celule cu potențial microbicid. Imunitatea mediată umoral, prin producerea de Ig de către limfocitele B, nu are un rol definit în imunitatea antituberculoasă. Protecția este conferită de imunitatea celulară, în care celulele implicate sunt macrofagele și limfocitele T. După infectarea cu MTB, macrofagele alveolare secretă mai multe citokine: interleukina 1 (IL1) – contribuie la apariția febrei, IL6 – la hiperglobulinemie, și factorul de necroză tumorală α (TNFα) – contribuie la distrugerea MBT, formarea granuloamelor și apariția efectelor sistemice (febra, scăderea ponderală). De asemenea, macrofagele joacă un rol major în prezentarea antigenelor către limfocitul T(LT), având ca rezultat proliferarea limfocitelor CD4+, cele mai importante în apărarea împotriva MTB. Defectele calitative și cantitative ale LT CD4+ explică incapacitatea persoanelor infectate cu HIV să limiteze proliferarea micobacteriană.

Odată cu apariția imunității se dezvoltă și hipersensibilitatea de tip întârziat la MTB, evidențiabilă prin testul cutanat la PPD, singurul test care detectează infecția cu MTB la persoanele asimptomatice. Celulele responsabile de reactivitatea la PPD sunt limfocitele CD4+ sensibilizate anterior și care sunt atrase la locul în care s-a efectuat testul cutanat.[1]

Dintre persoanele imunocompetente recent infectate, aproximativ 5% nu sunt capabile să limiteze replicarea micobacteriană în prezența stimulării imunității mediate celular și hipersensibilității de tip întârziat și infecția evoluează către TB primară în 18-24 de luni. La copilul mic (<3 ani și nevaccinat BCG), precum și la persoanele cu imunodeficiențe severe dobândite (de exemplu, infecția cu HIV/SIDA), diseminarea limfo-hematogenă poate induce apariția formelor severe de TB (miliară pulmonară, miliară diseminată, meningită, meningo-encefalită), cu evoluție fatală, mai ales în absența tratamentului precoce antituberculos. O proporție importantă a persoanelor expuse recent la infecția cu MTB (85-90%) nu dezvoltă boala, sunt asimptomatice și nu au leziuni radiologice vizibile, în schimb sunt identificate cu infecție tuberculoasă latentă.[3]

Diagnosticul ITBL: există două teste, ambele imunologice, pentru diagnosticul infecției latente. Primul test se realizează *in vivo*, testul cutanat la tuberculină (TCT), iar al doilea *ex vivo*, IGRA pentru depistarea IFN-γ. Niciunul dintre teste nu este însă capabil să distingă infecția latentă de boala activă sau de sechelele de tuberculoză. Indivizii infectați cu MTB au în sângele lor limfocite T cu memorie, care recunosc antigenele micobacteriene. Procesul de recunoaștere implică sinteza de IFN-γ, o citokină specifică pentru răspunsul imun mediat celular. În testul tuberculinic (test *in vivo*) intervin limfocitele T (CD4 și CD8), bazofile și macrofage, pe când în testul IFN-γ (test *in vitro*) intervin numai limfocitele T (CD4 și CD8). Testul tuberculinic este un procedeu important de evidențiere a infecției MTB într-un organism. Reacția pozitivă sau semnificativă la tuberculină sugerează că individul este infectat, fără să se precizeze dacă infecția este veche sau recentă și dacă s-a produs pe cale naturală (prin contactul cu un bolnav de TB pulmonară, deci cu bacili virulenți) sau pe cale vaccinală (vaccinarea BCG).

Testarea cutanată tuberculinică (TCT) presupune injectarea strict intradermică de antigene de *Mycobacterium bovis* (denumite PPD = derivat de proteină purificată). Se injectează intradermic 0,1 ml PPD, care realizează de obicei o papulă ischemică de 5-6 mm, cu aspect de „coajă de portocală". Este provocată o reacție de hipersensibilitate întârziată care constă în acumularea locală de limfocite și macrofage și se exprimă macroscopic printr-o indurație la locul injectării. Interpretarea testului cutanat la tuberculină la populațiile vaccinate BCG este dificil de efectuat. Ea se realizează fie în funcție de diametrul reacției, fie în funcție de rezultatul la testări succesive.

În funcție de diametrul reacției:

- reacția tuberculinică ≤5 mm este considerată negativă;
- diametrul indurației de 5-9 mm este considerat în general negativ. La persoanele imunodeprimate (infectate cu HIV, cu transplant de organe, tratament imunosupresor) este considerat pozitiv. În cazul unui contact recent și repetat cu un caz de TB pulmonară BK (+), rezultatul este îndoielnic;
- reacția tuberculinică ≥10 mm este considerată pozitivă.

În funcție de rezultatele la testări succesive, putem depista:

- virajul tuberculinic, adică pozitivarea reacției cutanate la tuberculină, care stabilește diagnosticul de infecție tuberculoasă recentă;
- saltul tuberculinic (creșterea cu minimum 10 mm a diametrului reacției cutanate la tuberculină), care are o semnificație incertă. Are semnificație dacă este documentat un contact recent.

Interferon gamma releasing assay (IGRA) se bazează pe detectarea interferonului γ sintetizat și eliberat din limfocitele T ale indivizilor infectați, atunci când sunt stimulate cu antigene micobacteriene. Există două teste IGRA disponibile: Quantiferon TB Gold (Cellestis) și T-SPOT. TB (Oxford Immunotec).[6] În cazul testului TB Gold, tot sângele recoltat (5 ml) este incubat cu antigene de MTB, iar IFN-γ produs este măsurat prin reacția ELISA. În cazul testului T-SPOT TB, celulele mononucleare din sângele periferic sunt incubate cu antigene de MTB, iar numărul de celule T care au produs IFN-γ este determinat prin reacția ELISPOT.[1]

Testarea IFN-γ prezintă o serie de avantaje comparativ cu testul tuberculinic: pare să aibă o specificitate mare și nu dă reacții încrucișate cu vaccinul BCG; diferențiază infecția cu MTB de cea cu micobacteriile non-TB; se corelează cu intensitatea expunerii; sensibilitatea IGRA este similară testului tuberculinic la subiecții imunocompetenți și mai bună decât testul tuberculinic la pacienții imunocompromiși, persoane în vârstă și sugari; întrucât testul IFN-γ nu implică măsurători ale indurației, rezultatele sunt mai puțin subiective și necesită o singură vizită a pacientului; rezultatele sunt rapide și disponibile a doua zi.[6]

În schimb, ambele teste au limite similare: precizia lor este scăzută la pacienții imunocompromiși și niciunul nu poate prezice progresia de la ITBL la boala tuberculoasă.

Cum am mai precizat, imunitatea umorală nu are rol în protecția împotriva îmbolnăvirii de TB. În schimb, în lumina cercetărilor recente, anticorpii ar putea avea un rol în diferențierea ITBL de TB activă. Întrucât metabolismul MTB se modifică în cursul infecției, expresia antigenelor imunodominante ar trebui să reflecte aceste schimbări, ducând la diferențe în profilul anticorpilor produși, aceștia fiind diferiți la ITBL și TB activă. Aceste diferențe ar putea fi exploatate în scop diagnostic. În sprijinul acestei ipoteze putem aduce următoarele observații:

- în veziculele membranare din serul pacienților cu TB activă au fost găsite proteine micobacteriene cu greutate de 36, 25 și 23 kDa, care nu au fost detectate la persoanele sănătoase, iar la cele cu ITBL sunt în cantități foarte reduse;
- vaccinarea BCG induce producția de IgG și de Ac împotriva Ag85A, care sunt asociați cu scăderea riscului de a dezvolta TB activă;
- un alt studiu privind vaccinarea BCG a indicat faptul că numărul anticorpilor a crescut semnificativ după doza rapel, neutrofilele, monocitele și

macrofagele au crescut și ele, precum și capacitatea fagocitară a micobacteriilor în prezența anticorpilor specifici;

- la persoanele cu ITBL sunt prezente niveluri crescute de anticorpi împotriva proteinei transmembranare Rv1733c, mult mai ridicate decât la pacienții cu TB activă. În schimb, nivelurile de anticorpi prezenți în serul pacienților cu TB sunt mult mai ridicate decât în serul persoanelor sănătoase care locuiesc în zone endemice;
- nivelurile IgM împotriva membranei MTB asociate unui răspuns proliferativ al limfocitelor T la antigene pot face diferența între ITBL și boală.[7]

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul clinic

Simptomele clasice de TB sunt tusea cronică de cel puțin trei săptămâni, inițial seacă, dar care devine productivă, febra și transpirațiile nocturne sunt obișnuite, dar pot lipsi la pacienții foarte tineri și la vârstnici, hemoptiziile, anorexia, scăderea în greutate, durerea toracică – sunt manifestări de boală avansată.[1]

Severitatea simptomelor depinde de statusul imun și vârsta pacientului: în cazul copiilor, cele mai comune semne și simptome, cu înaltă sensibilitate, care pot sugera TB, sunt activitatea redusă (semn de astenie fizică marcată) și curba ponderală negativă. Adolescenții prezintă aceleași simptome ca și adulții. Vârstnicii prezintă adesea simptomatologie discretă: tuse, scădere ponderală și febră mai redusă față de adulții tineri, sau care poate fi atribuită celorlalte comorbidități prezente.

TB endobronșică este o formă specifică de TB pulmonară care afectează traheea și bronhiile mari, mai frecvent întâlnită în rândul populației feminine, cu un raport femei:bărbați de 2:1. Diagnosticul TB endobronșice este adesea întârziat, TB fiind eronat etichetată drept astm bronșic sau neoplazie bronșică. Dacă nu sunt recunoscute, leziunile tuberculoase endobronșice progresează și provoacă stenoză bronșică sau traheală. Simptomele sunt comune TB pulmonare parenchimatoase, în plus poate apărea wheezingul, iar dispneea poate să fie mai des întâlnită și de o severitate mai mare.[3]

Examenul fizic: cel mai obișnuit aspect clinic al TB este examinarea normală, chiar și la formele cele mai avansate. Uneori se pot ausculta raluri bronșice sau crepitante (în formele avansate). Este importantă examinarea clinică pentru identificarea formelor extrapulmonare: adenopatii, efuziuni pleurale, afectare osoasă și/sau articulară, dată fiind posibilitatea existenței acestora concomitent, mai ales la pacienții imunocompromiși (HIV).

Diagnosticul radiologic

Radiografia toracică standard reprezintă primul pas în evaluarea unui pacient cu TB pulmonară.[1]

În cazul TB primare, întâlnită mai frecvent la copii, cea mai comună modificare este adenopatia hilară (90-95% din cazuri) unilaterală, localizată în hil sau în regiunea paratraheală (Fig. 2). O altă modificare frecventă (70% cazuri) este condensarea parenchimatoasă, frecvent unilaterală, fără predilecție pentru o anumită zonă pulmonară (Fig. 3).

La adulții cu TB secundară, cea mai frecventă modificare radiologică este condensarea alveolară localizată în segmentele superioare și posterioare ale lobilor superiori, precum și în segmentele superioare ale lobilor inferiori (Fig. 4). Alte modificări frecvente sunt cavitățile (cavernele – prezente la 25-45% dintre pacienți) și tuberculoamele – opacitățile rotund-ovalare, cu diametrul; de 0,5-4 cm, bine delimitate (prezente la 5% dintre pacienți).[8] 80% dintre tuberculoame prezintă

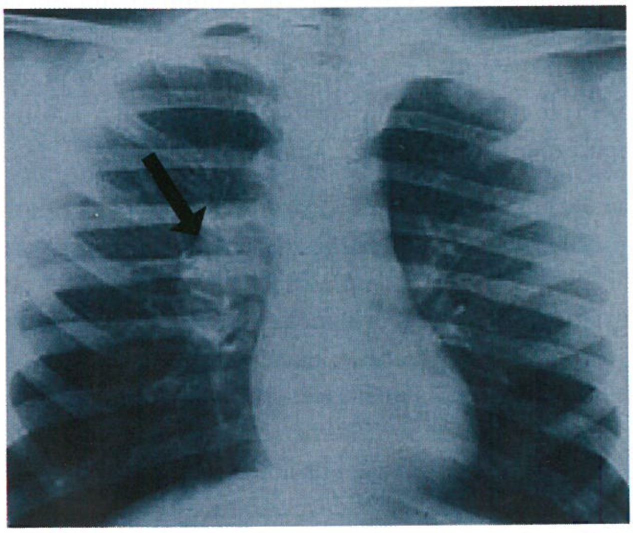


FIGURA 2. Adenopatie hilară dreaptă (colecție personală).

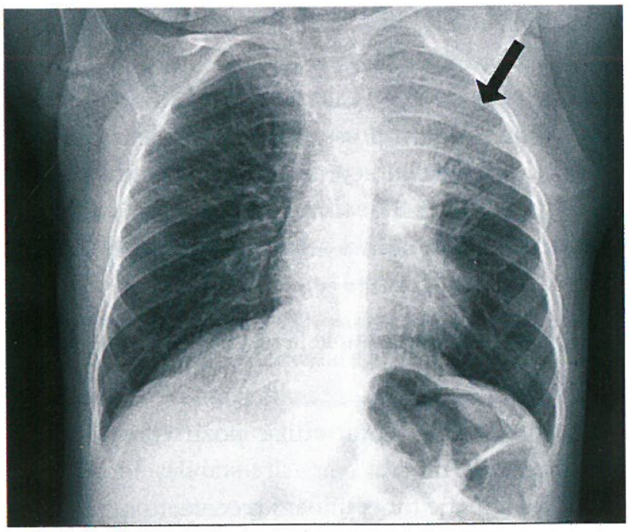


FIGURA 3. Condensare parenchimatoasă în lobul superior stâng – formă pneumonică (colecția personală).

leziuni micronodulare satelite (Fig. 5), precum și leziuni parenchimatoase imprecise delimitate (acinare) sau în benzi (25% dintre pacienți) (Fig. 6).[8]

Revărsarea pleurală (Fig. 7) se poate întâlni frecvent însoțind leziuni parenchimatoase, sau singură. În această ultimă situație, determinarea adenozindezaminazei (ADA) poate fi utilă diagnosticului, cu o sensibilitate de 92% și specificitate de 90%.[8]

Miliara – expresia radiologică a diseminării hematogene – se întâlnește cu o frecvență de 2-6% în TB primară și ceva mai frecvent în cazul reactivărilor (TB secundară). În această din urmă situație, micronodulii pot fi observați în asociere cu alte leziuni tipice[8] (Fig. 8).

Tomografia computerizată este o modalitate radiologică care evidențiază mai bine leziunile parenchimatoase mai subtile și adenopatia. Leziuni tipice pentru TB se întâlnesc la 83% din pacienți: cele mai frecvente leziuni sunt cele nodulare (96,8%) (Fig. 9), condensările alveolare (75,1%) (Fig. 10), leziunile cavitare (54%) (Fig. 11) și bronșiectaziile (53%) (Fig. 12), cu implicarea lobului superior sau multilobar. Leziunile tipice pentru TB sunt mai frecvent întâlnite la pacienții confirmați în microscopie (BAAR prezent în spută) decât la cei cu microscopie negativă.[9]

TB endobronșică este subdiagnosticată în lipsa efectuării de rutină a bronhoscopiei la pacienții cu TB. Este mai frecventă la femei, posibil pe de o parte din cauza contactului prelungit cu bacilii, întrucât femeile tușesc, dar nu expectorează (preponderent din rațiuni estetice), pe de altă parte din rațiuni structurale,

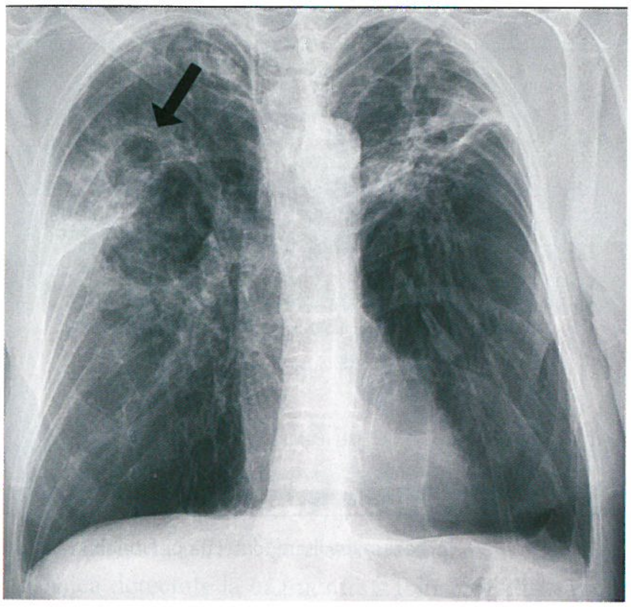


FIGURA 4. Leziuni cavitare (colecția personală).

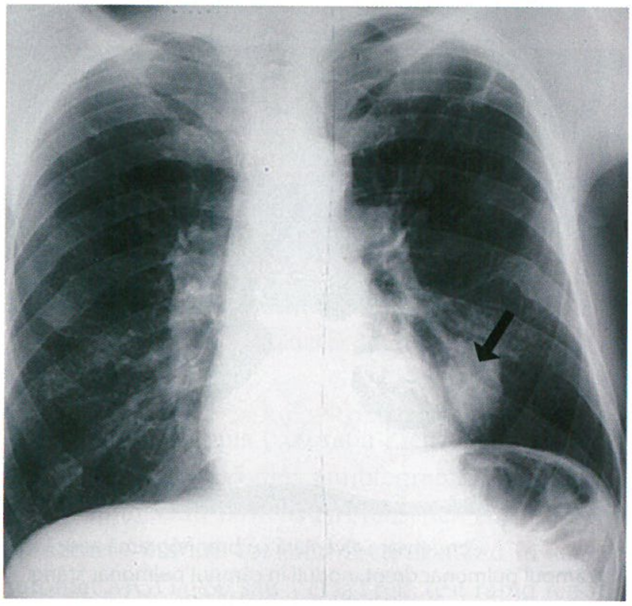


FIGURA 5. Tuberculom în lobul inferior stâng (colecția personală).

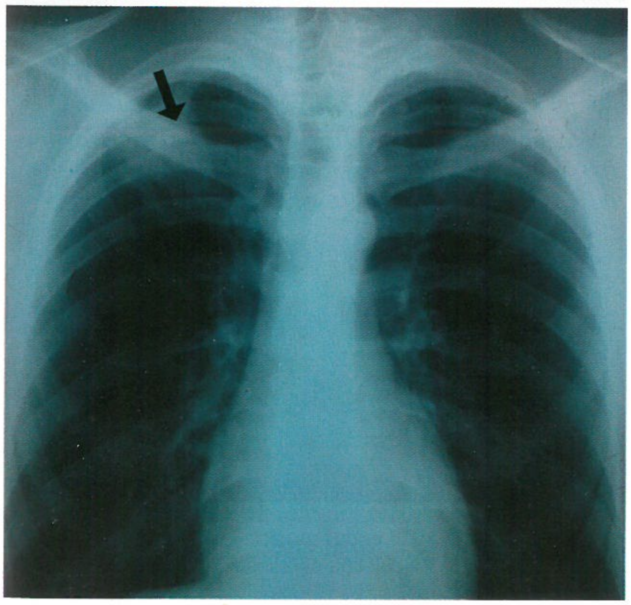


FIGURA 6. Leziune acinară în lobul superior drept (colecția personală).

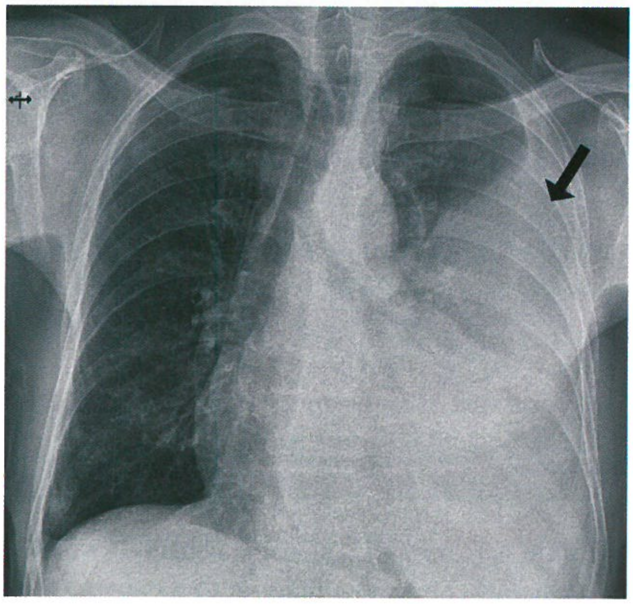


FIGURA 7. Pleurezie TB (colecția personală).

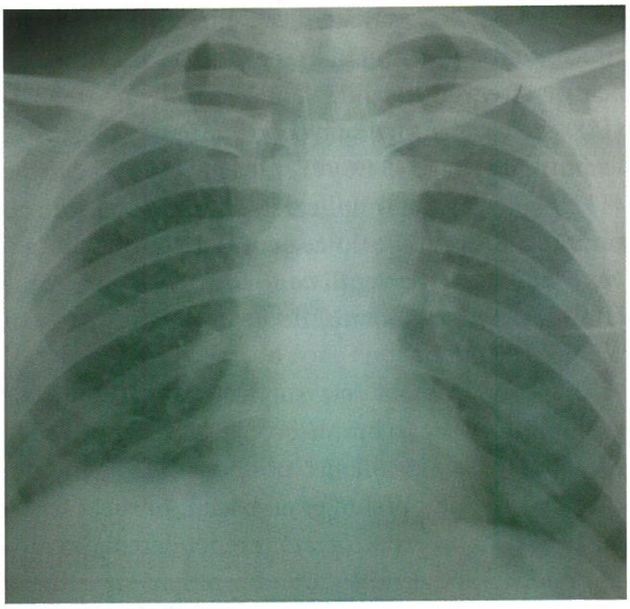


FIGURA 8. TB miliară (colecția personală).

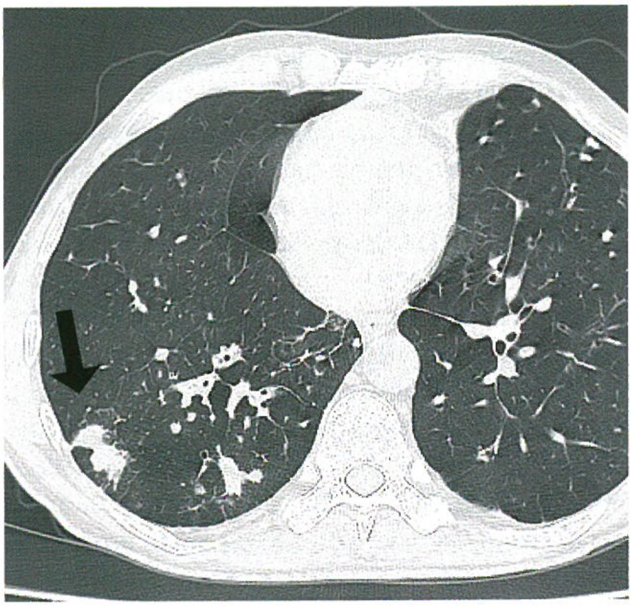


FIGURA 9. Leziuni nodulare (colecția personală).

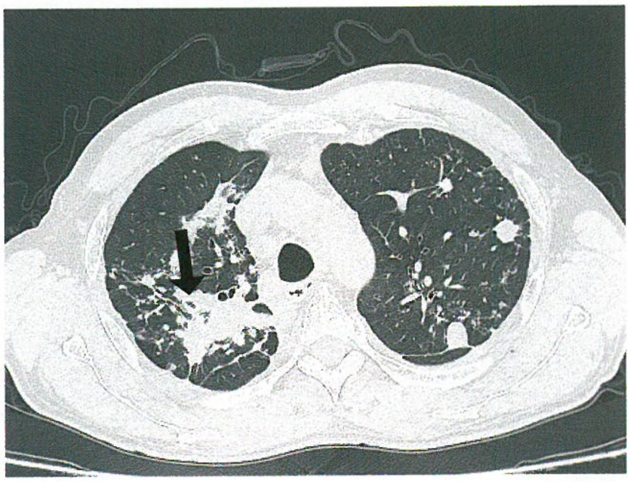


FIGURA 10. Condensare alveolară cu bronhogramă aerică în câmpul pulmonar drept, noduli în câmpul pulmonar stâng (colecția personală).

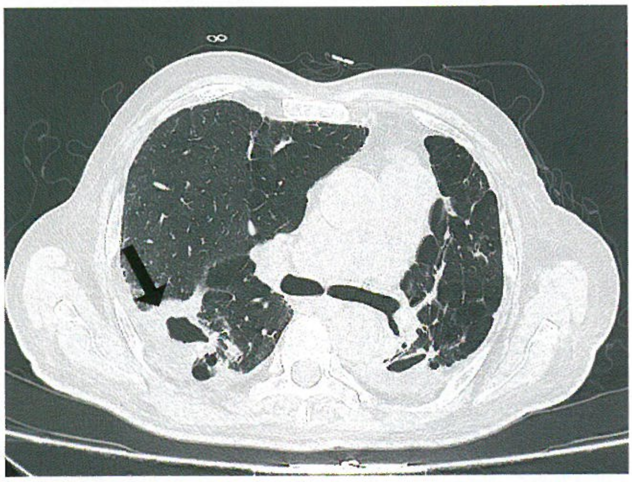


FIGURA 11. Leziuni cavitare (colecția personală).

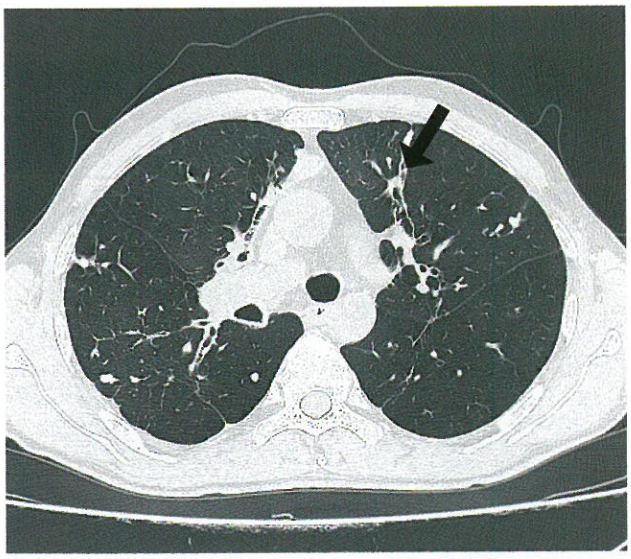


FIGURA 12. Bronșiectazii secundare și noduli (colecția personală).

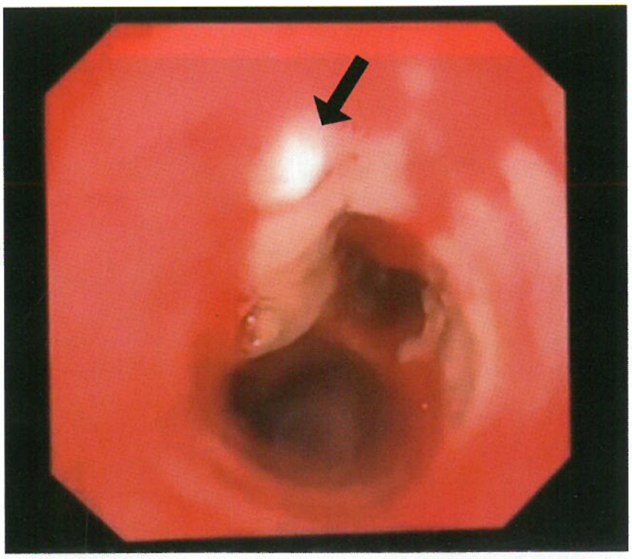


FIGURA 13. TB endobronșică – bronhoscopie (colecția personală).

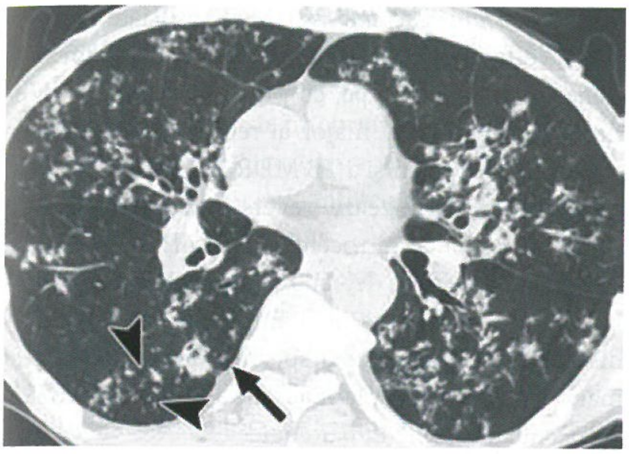


FIGURA 14. TB endobronșică. CT – aspect de copac înmugurit (colecția Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta").

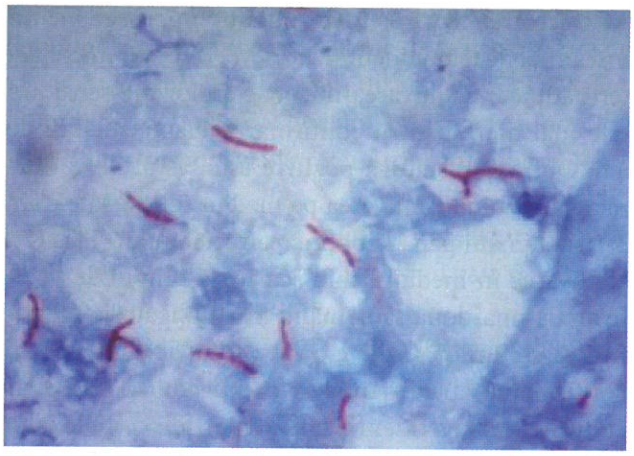


FIGURA 15. Colorație Ziehl-Neelsen (colecția Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta").

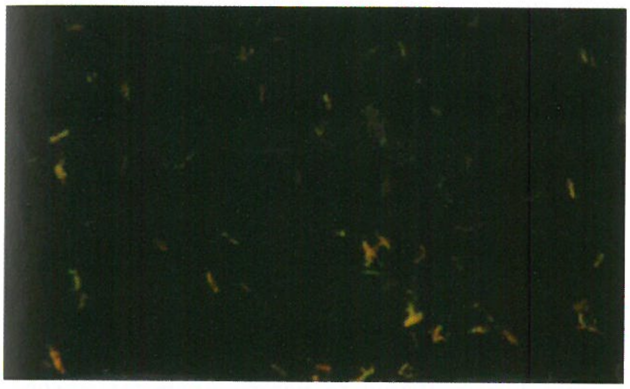


FIGURA 16. Colorație auramină-rodamină (colecția Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta").

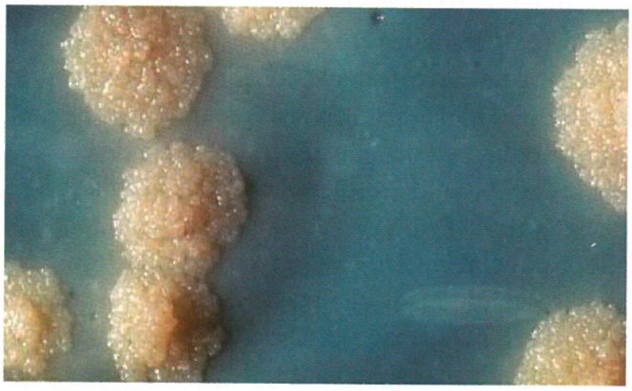


FIGURA 17. Creșterea culturilor de MTB pe mediu solid.[1]

bronhiile femeilor fiind mai înguste decât ale bărbaților. Diagnosticul este în principal bronhoscopic (prin biopsie, aspirat bronșic) (Fig. 13) și prin tomografie computerizată (CT).[10] Semnele de diseminare endobronșică detectate la examenul CT în 25% din cazuri sunt sub formă de leziuni micronodulare asociate cu opacități liniare ramificate, cu aspect caracteristic de „copac înmugurit" („tree in bud") (Fig. 14).

Diagnosticul bacteriologic

Examinarea bacteriologică este principala metodă pentru diagnosticul de certitudine al TB.

Recoltarea sputei

Se recoltează întotdeauna două probe separate, urmărindu-se să conțină produse de calitate: în cantitate de 3-5 ml, cu particule purulente, sputa să fie vâscoasă și mucoidă. În cazul persoanelor care nu tușesc și nu expectorează spontan sau care înghit expectorația se aplică tehnici speciale de provocare a sputei – aerosoli expectoranți cu soluție de NaCl 5-10%, lavaj laringo-traheal cu ser fiziologic steril, tubajul gastric (la copii și la pacienții cu debilități psihice), aspiratul bronșic sau lavajul bronhoalveolar prin bronhoscopie.[2]

În momentul de față, în România dispunem de mai multe metode de diagnostic bacteriologic: metode clasice – microscopia (colorația Ziehl-Neelsen și fluorescență) și cultură plus antibiogramă (ABG) folosind mediul solid Lowenstein Jensenen (LJ); metode moderne – cultură folosind mediul lichid în sistem automat MGIT 960 sau VersaTrek, test rapid fenotipic de identificare a MTB în cultură, metode genetice (de biologie moleculară).

Examenul microscopic al sputei, principii

Conținutul bogat în acizi micolici din structura peretelui micobacteriilor face ca aceștia să fixeze la cald compușii de anilină (fucsina), sau la rece substanțe fluorescente (auramina, auramina-rodamina), coloranții respectivi rezistând la decolorarea cu o soluție de acid-alcool. De aici și denumirea de bacili acid-alcoolo-rezistenți (BAAR). Pentru ușurarea examinării este necesară colorarea fondului preparatului (albastru de metilen în cazul colorației Ziehl-Neelsen, Fig. 15) sau în cazul colorației fluorescente este necesară cuparea sau scăderea fluorescenței fondului preparatului (cu albastru de metilen sau permanganat de potasiu, Fig. 16). În cazul colorației Ziehl-Neelsen se folosește pentru examinare microscopul optic, în timp ce pentru colorația fluorescentă este necesară examinarea folosind microscopul care emite lumină ultravioletă (UV).[3]

Decelarea BAAR în examenul microscopic nu înseamnă neapărat identificarea MTB (pot fi micobacterii atipice). Cultivarea micobacteriilor are sensibilitate mai mare pentru confirmarea diagnosticului de TB. Obținerea culturii pozitive este testul de confirmare a cazului. Cultivarea pe mediul solid poate dura 3-8 săptămâni până la obținerea rezultatului (Fig. 17). Cultivarea în mediul lichid scurtează timpul de pozitivare la una-două săptămâni. Este obligatorie identificarea culturilor pozitive pentru toți pacienții, pentru confirmarea apartenenței la complexul MTB. Doar culturile pozitive identificate a aparține complexului MTB vor face obiectul testelor de sensibilitate la medicamentele antituberculoase (ABG). ABG este obligatorie pentru toate culturile pozitive.[2]

Cultivarea pe mediu lichid este recomandată ori de câte ori există dotarea corespunzătoare. De asemenea, se recomandă a fi efectuate concomitent culturi prin ambele metode, în felul acesta se oferă șanse maxime pentru obținerea de culturi pozitive. Față de cultivarea în mediu solid are câteva avantaje: timpul mediu de detecție de 14-21 de zile, comparativ cu 24-27 de zile în mediul LJ, iar ABG în mediu lichid durează 10 zile, față de 21 de zile în LJ. Cultivarea pe mediu solid oferă rezultate cantitative (număr de colonii), exprimate în scala semicantitativă standardizată, pe când cultura în mediul lichid permite doar obținerea de rezultate calitative (pozitiv/negativ). Costurile mai ridicate ale acestor metode comparativ cu LJ le fac utilizabile în țara noastră, deocamdată, doar în laboratoare regionale (Iași, Timișoara) și în laboratorul national de referință (București – Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta"). Se folosesc sistemele automate de cultivare MGIT 960 și VersaTrek, recomandate atât pentru cultivare, cât și pentru ABG pentru substanțele de linia întâi. Testarea față de substanțele de linia a doua este recomandat să se facă doar în sistem MGIT 960, pentru care OMS a stabilit concentrațiile critice de substanțe anti-TB.

Metodele de biologie moleculară folosite în România pentru diagnosticul TB, denumite pe scurt teste genetice, s-au dezvoltat după descoperirea genomului MTB. Metodele au fost recomandate de OMS pentru folosirea în managementul TB încă din anul 2008, pentru detectarea multidrog-rezistenței (MDR) la cazurile microscopic pozitive sau pozitive doar în culturi. Nu înlocuiesc metodele actuale standardizate pentru detectarea MTB și a profilului de rezistență, ci le completează, fiind utile doar la cazurile noi de TB, pentru inițierea terapiei și aplicarea măsurilor epidemiologice. În plus, pentru GenoType sunt necesare amenajări de spații și instruiri speciale. Sunt mai costisitoare decât metodele clasice.

Metodele de biologie moleculară (MBM) folosite în Romania identifică mutațiile din genomul complexului *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) asociate cu rezistența la diferite substanțe anti-TB, folosind platformele GeneXpert și GenoType, cu principii de reacție diferite, având avantajul major al reducerii timpului de confirmare a TB sau/și a TB MDR la 24-48 de ore.

GenoType realizează revers-hibridizare liniară (LPA) pe benzi de nitroceluloză. Kiturile disponibile în România permit detectarea simultană a complexului MTB, rezistența la rifampicină (RMP) și izoniazidă (INH), identifică specii nontuberculoase și markeri de rezistență la macrolide și aminoglicozide la speciile implicate în patologie.

GeneXpert este platforma care permite, în sistem închis, amplificarea în lanț a ADN și analiza produșilor de reacție folosind aplicația software proprie. Reactivii și aplicația au fost îmbunătățite periodic pentru creșterea fiabilității rezultatelor. Reduce timpul de confirmare a TB sau/și a rezistenței la rifampicină la două ore. Versiunea în uz în România (din 2019) este XpertMTB/Rif Ultra. Este un test care se folosește la diagnosticul inițial al TB la adulții și copiii simptomatici; testarea TB extrapulmonare (din lichid cefalorahidian – LCR, ganglioni limfatici și țesuturi), testarea pacienților infectați cu HIV suspecți de TB. Alte fluide ale corpului decât LCR pot fi prelucrate după centrifugare, pentru a concentra proba. Indiferent de natura probei (spută sau alt produs), nu se face decontaminare prealabilă. Cel mai mare beneficiu al folosirii testului este în creșterea randamentului diagnostic pentru detectarea MTB în: cazurile cu microscopie negativă și cultură pozitivă; probe pediatrice; probe extra-pulmonare (LCR); cazuri HIV pozitive (probe frecvent paucibacilare).[3]

Tuberculoza în situații speciale

1. Tuberculoza la copii

Tuberculoza pediatrică reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, aproximativ 1 milion de copii cu vârsta sub 15 ani dezvoltând boala în fiecare an.[3] Deși se știe că, în general, leziunile TB la copii sunt paucibacilare, se recomandă obținerea confirmării microbiologice cu toate resursele disponibile. Izolarea complexului MTB din diferite probe, cum ar fi sputa (naturală sau indusă), aspiratul gastric, lavajul bronșic, lichidul pleural sau cefalorahidian, urină sau țesutul de biopsie, este standardul de aur pentru diagnostic.[3]

2. Tuberculoza la vârstnici

Simptomatologia este deseori nespecifică și poate fi atribuită modificărilor legate de vârstă, ducând adesea la întârzierea diagnosticului. Ar trebui să existe un indice ridicat de suspiciune pentru diagnosticul de

TB la pacienții vârstnici cu simptome fruste, nespecifice, mai ales dacă există modificări radiologice care nu pot fi explicate de altă etiologie.

Deoarece în TB este importantă imunitatea mediată celular, iar odată cu vârsta se instalează și declinul acesteia, ar putea avea influență asupra reactivării infecției latente.

Prezența unor boli cronice, cum sunt diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, malnutriția, abuzul de alcool, anumite afecțiuni maligne sau utilizarea de medicamente imunosupresoare, precum corticosteroizii, ar afecta suplimentar imunitatea mediată celular.

Radiologic, adesea există forme cu localizare atipică (mai frecvent la nivelul lobilor inferiori sau lobului mediu). Vârstnicii tind să aibă forme mai extinse de boală, cu diseminări mai frecvente (uneori forme miliare), și au mai puține forme cavitare decât adulții tineri.

Formele de *TB extrapulmonară* mai frecvente sunt reprezentate de TB osoasă, intestinală, urogenitală și meningita tuberculoasă. *TB miliară* la vârstnici poate fi uneori greu de recunoscut. Pacienții peste 60 de ani alcătuiesc majoritatea cazurilor diagnosticate tardiv sau cazuri letale de TB miliară.

3. TB la femeile însărcinate

Diagnosticul precoce de TB în sarcină este de mare importanță atât pentru mamă, cât și pentru făt, deoarece boala netratată prezintă un risc crescut pentru amândoi. Nu există niciun studiu statistic semnificativ care să dovedească apariția malformațiilor congenitale la copiii născuți din mame cu TB, în schimb prematuritatea, întârzierile de creștere fetală, greutatea mică la naștere și creșterea mortalității perinatale au fost relatate frecvent.

Este obligatorie anamneza atentă, pentru aprecierea gradului de risc în perioada prenatală. Istoricul de contact cu un pacient cunoscut cu TB și decelarea precoce a simptomelor sunt importante pentru ridicarea suspiciunii de boală. Se consideră utilă efectuarea testării cutanate la tuberculină. Dacă indurația este mai mare de 10 mm, se poate efectua radiografia pulmonară la pacienta care este și simptomatică, cu protecția abdomenului cu șorț de protecție (cu plumb). La pacienta asimptomatică, efectuarea radiografiei pulmonare ar trebui amânată după săptămâna a 12-a de sarcină.[1]

4. TB chimiorezistentă (drog-rezistentă)

Încă din anii '50, odată cu apariția primelor medicamente antituberculoase, a fost observată prezența chimiorezistenței la tulpinile sălbatice de MTB, chiar înaintea contactului cu orice medicament antituberculos, observații care au condus la necesitatea standardizării ABG. În orice populație de MTB există subpopulații cu mutații spontane de rezistență față de substanțele anti-TB. La sfârșitul secolului al XX-lea, TB multidrog-rezistentă devine o formă recunoscută de TB non-responsivă la regimurile antituberculoase standardizate.[3]

TB drog-rezistentă (TB DR) este TB produsă de o tulpină de MTB rezistentă la unul sau mai multe medicamente antituberculoase.

TB multidrog-rezistentă (TB MDR) este TB produsă de o tulpină de MTB rezistentă *in vitro* cel puțin la izoniazidă (HIN) și rifampicină (RMP).

TB extensiv rezistentă (TB XDR) este TB produsă de o tulpină de MTB rezistentă *in vitro* cel puțin la HIN și RMP + fluorochinolonă + unul dintre aminoglicozidele injectabile: amikacină, kanamicină sau capreomicină.[2]

Cauzele apariției TB DR pot fi împărțite în microbiană (prin mutații cromozomiale care pot apărea spontan la tulpinile neexpuse la medicamente anti-TB), clinică și programatică (prin intervenția factorului uman, fenomen „man-made", consecință a tratamentului inadecvat).

Primul pas în diagnosticul TB DR este recunoașterea pacienților cu risc. Suspiciunea existenței TB MDR trebuie luată în considerare în următoarele situații: caz nou contact cu pacient cu TB MDR, eșecul tratamenului anti-TB, pacient încadrat ca formă cronică, infectat cu HIV, personal medical expus.

5. TB și coinfecția HIV/SIDA

Coinfecția TB-HIV rămâne una dintre cele mai frecvente și defavorabile combinații de boli transmisibile. Diagnosticul precoce al HIV/SIDA asociat cu TB este esențial pentru a se asigura managementul integrat, pentru a putea începe terapia antiretrovirală (ART) în timp util și pentru a reduce riscul de complicații și mortalitate la aceste persoane.

TB activă poate apărea în orice stadiu al infecției cu HIV, dar manifestările sale variază în funcție de starea de imunosupresie. În stadiile incipiente ale infecției cu HIV, când imunitatea celulară este doar parțial compromisă, TB se manifestă în cele mai multe cazuri prin aspectul tipic de infiltrate lobare superioare, sau cu prezența cavernelor și frotiu de spută pozitiv BAAR. În stadiile avansate ale infecției cu HIV, apare mai frecvent un aspect de tip TB primară, cu infiltrate interstițiale difuze, adenopatii intratoracice sau aspect de miliară; prezența cavităților este rară și este posibil să apară revărsate pleurale sau TB extrapulmonară. La persoanele sever imunodeprimate poate exista TB pulmonară cu aspect radiologic normal; TB extrapulmonară este frecventă, asociată sau nu cu cea pulmonară.[3]

6. Tuberculoza și afecțiunile hepatice cronice

TB pulmonară și hepatitele cronice

Datele din literatură menționează un procentaj de 1-35,7% asocieri între TB și hepatita cronică. Evolutivitatea procesului hepatitic cronic este legată de întinderea leziunilor pulmonare, abuzul de alcool și antecedentele de hepatită epidemică. Având în vedere tulburările dispeptice întâlnite la bolnavii cu hepatită cronică, precum și deficiențele în administrarea tuberculostaticelor, mai ales a celor mai active, se consideră că interdependența și influența reciprocă nefavorabilă între cele două afecțiuni sunt evidente.[1]

TB pulmonară și ciroza hepatică

Bolnavii cu ciroză hepatică prezintă un risc crescut pentru TB și un prognostic rezervat. Rata incidenței și mortalitatea s-au dovedit a fi mult mai crescute în cazul pacienților cu ciroză la vârste peste 65 de ani. Bolnavii cu afecțiuni hepatice care primesc tratament antituberculos ar trebui evaluați și în sensul unei posibile coexistențe a TB hepatice. De asemenea, potențialul de hepatotoxicitate a medicamentelor antituberculoase este mai mare la bolnavii care au o suferință hepatică concomitentă.[1]

7. TB și diabetul zaharat

Având în vedere că diabetul zaharat și TB pulmonară coexistă frecvent, TB pulmonară ar trebui să fie inclusă ca diagnosticul diferențial la orice radiografie toracică cu modificări la pacienții cu diabet zaharat (diabetul se complică în 5-6% din cazuri cu TB). De asemenea, diabetul zaharat ar trebui suspectat la pacienții cu TB activă. Există un oarecare grad de interacțiune între cele două boli, ceea ce face ca evoluția TB să nu fie favorabilă decât în măsura în care se asigură un bun control al nivelurilor glicemice prin dietă și tratament adecvate. TB poate crea și accentua dezechilibrul metabolismului glucidic (hiperglicemie, acidoză) și modificarea tratamentului acestuia. S-a constatat la diabetici, în special la cei insulinodependenți, reducerea capacității fagocitare a leucocitelor față de agenții microbieni. Evoluția rapidă cu extensia marcată a leziunilor, apariția de multiple focare cu tendință accelerată la necroză cazeoasă, instalarea excavațiilor caracterizează TB diabeticilor, reflectând starea de hipoergie a acestora. Se constată frecvent leziuni infiltrative sau extinse ulcero-cazeoase, cu multiple excavate, caverne. Implicarea multilobară este de asemenea frecvent întâlnită în TB pulmonară la pacientul cu diabet.[1]

8. TB la pacienții cu transplant de organe solide

Datele din literatura medicală de specialitate privind incidența TB la primitorii de organe transplantate sunt cuprinse între 0,35 și 15%.[1] Tipul de transplant, reacția grefă-contra-gazdă, precum și tipul de regim imunosupresiv administrat constituie factori predictivi pentru apariția TB la acești pacienți. Aspectul radiologic, adeseori elementul principal pentru diagnostic, poate fi atipic sau poate chiar să îndrepte investigațiile într-o altă direcție. În absența confirmării bacteriologice, opacitățile nodulare evidențiabile radiologic implică diagnosticul diferențial cu diverse alte etiologii: prezența *Aspergillus*, *Nocardia*, *Legionella*, bacterii piogene, micobacterii, boala limfoproliferativă post-transplant, citomegalovirus etc. Aspectele micronodulare difuze pot fi datorate TB, dar și infecției cu diverse virusuri (citomegalovirus), *Pneumocistis carinii*, reacțiilor medicamentoase sau rejecției acute, cu edem pulmonar.

Dificultățile de diagnostic fac necesară uneori utilizarea metodelor invazive de diagnostic.

Testul Quantiferon-TB Gold este un test pentru infecția TB latentă, precum și un ajutor prețios pentru diagnosticarea bolii la pacienții transplantați.

9. TB la pacienții cu insuficiență renală cronică

Diagnosticarea precoce a TB la pacienții cu dializă este împiedicată de frecvența crescută a localizărilor extrapulmonare și de manifestările clinice nespecifice cu care se prezintă TB. De obicei, la mai mult de 50% din cazuri, pacienții au fost diagnosticați cu TB după 12 luni de la începerea dializei.

10. TB la pacienții cu afecțiuni psihice

TB la bolnavii psihici realizează asocieri nefavorabile, în special la cei cu schizofrenie, epilepsie, sindroame paranoide, confuzionale. Frecvența TB la această categorie de bolnavi este de proximativ 10 ori mai mare decât în populația generală.[1] Formele de TB sunt în general avansate, cavitare și extinse. Unele medicamente psihotrope cum ar fi cicloserina și izoniazida sunt administrate cu prudență sau chiar contraindicate la bolnavii psihici. Vindecarea TB este condiționată de schema terapeutică, cooperarea bolnavului și cadrul organizatoric în care se desfășoară depistarea și tratamentul TB, cooperarea fiind însă influențată de tulburările de comportament frecvente în cadrul bolilor psihice.

11. TB la pacienții cu pneumoconioze

Silicoza se complică și se intrică frecvent cu TB, cu atât mai mult cu cât pneumoconioza este în stadii mai avansate (stadiul III). Se presupune că perturbările clearance-ului alveolar și muco-ciliar, precum și obstruarea căilor limfatice de drenaj prin depunerile particulelor de SiO_2 ar influența defavorabil mecanismele locale de apărare ale plămânului față de BK, permițând exacerbarea germenilor latenți din focarele inactive. Totodată, în patogeneză intervin vârsta și locul de muncă, asocierea celor două fiind mai frecventă la tineri.

Clinic, din momentul manifestării unei TB la silicotici, survine simptomatologia specifică impregnării bacilare, constând în tuse cu expectorație muco-purulentă și hemoptizii (excepționale în silicoza pură). Aspectul radiologic se caracterizează prin asimetria infiltratelor, dinamismul leziunilor în sens progresiv sau regresiv, evoluția spre forme cavitare. Focarele tuberculoase sunt mai imprecis conturate, având sediul în lobii superiori și tendința la confluare, ceea ce lipsește nodulilor silicotici.[1]

TB extrapulmonară **(TBEP)** include toate localizările TB care nu afectează plămânul, pleura, sistemul ganglionar intratoracic și laringele. Datele epidemiologice recente au arătat că proporția de TBEP este în creștere în diferite țări, reprezentând 10-25% din totalul cazurilor de TB la nivel mondial.[3] Principalii factori de risc raportați ca responsabili au fost infecția cu HIV cu număr scăzut de CD4, sexul feminin, vârstele extreme, sărăcia și antecedentele bacilare. Originea TB extrarespiratorii se află de regulă în focarele metastatice hematogene dezvoltate în perioada primoinfecției. Evoluția poate fi precoce, înainte de vindecarea infecției primare, sau la distanță de primoinfecție, prin reactivarea bacililor dormanți din leziunile vindecate.

Simptomele sunt aceleași ca în cazul TB pulmonare – simptome de „impregnare bacilară". În plus, pacienții prezintă adesea simptome specifice organului infectat: hematurie (TB renală), cefalee/confuzie (meningită TB), dureri toracice dorsale (TB a coloanei vertebrale), disfonie (TB laringiană). TB diseminată (miliară) poate prezenta anemie, trombocitopenie și semne extrapulmonare: limfadenopatie generalizată (40%), splenomegalie (15%), hepatomegalie (40%), pancreatită (<5%).[3]

Diagnosticul TBEP este responsabilitatea specialistului organului afectat, fiind susținut de examenul bacteriologic și/sau histopatologic. Localizarea extrapulmonară reprezintă adesea o provocare, datorită gradului scăzut de suspiciune din partea clinicienilor, precum și dificultăților de diagnostic generate de obținerea probelor biologice din leziunile extrapulmonare care pot fi dificil de abordat din punct de vedere tehnic, sau nu sunt disponibile în mai multe servicii. Pe de altă parte, încărcătura mică de bacili în fluidele și țesuturile analizate contribuie la rate scăzute de rezultate pozitive ale investigațiilor bacteriologice (frotiu și cultură), dar au șanse sporite de diagnostic molecular datorită introducerii în practică a tehnicilor respective.[3]

Tratament

Tratamentul TB urmărește vindecarea bolnavului și întreruperea transmiterii bolii în comunitate, aducând beneficii atât la nivel de individ, cât și la nivel comunitar.

Obiectivele tratamentului sunt debacilizarea leziunilor (scăderea rapidă a numărului de bacili), ceea ce are drept rezultat: ameliorarea simptomelor, prevenirea complicațiilor și deceselor, prevenirea recidivelor; eradicarea populației de bacili dormanți pentru o vindecare durabilă după încheierea tratamentului (prevenirea reîmbolnăvirilor); prevenirea apariției rezistenței la medicamente și a răspândirii tulpinilor rezistente.

Principiile tratamentului anti-TB cuprind: accesul gratuit la tratament pentru toți bolnavii, tratamentul se efectuează fără întreruperi, zilnic, pe toată durata; se administrează sub directa observare (administrare supervizată de către personalul medical); se utilizează combinații fixe de antibiotice, cu doze fixe, în funcție de spectrul de sensibilitate al germenelui.

Tratamentul TB cu germeni sensibili se face cu regimul standard, cu durată de 6 luni zilnic, primele două luni cu izoniazidă (HIN, H), rifampicină (RMP, R), pirazinamidă (PZM, Z) și etambutol (EMB, E), urmat de faza de continuare de 4 luni cu izoniazidă și rifampicină: 2HREZ/4HR.

Regimul standard se administrează tuturor pacienților cu TB sensibilă (caz nou, retratament după eșec, după abandon, recidivă). Alte regimuri terapeutice nu s-au dovedit la fel de eficiente și nu sunt recomandate la această formă de TB. Medicamentele se administrează în priză unică, o dată pe zi, atât în faza inițială, cât și în cea de continuare. Prelungirea peste 6 luni nu s-a dovedit superioară ca eficacitate. Medicamentele antituberculoase menționate anterior (HRZE) sunt considerate de „prima linie" (Tabelul 1).

TABELUL 1. Medicamentele utilizate în regimul standard[2]

Medicamentul	Modul de acțiune	Calea de administrare	Doza recomandată (mg/kgc)	Doza maximă (mg)
Izoniazidă (H)	Bactericid	Oral/injectabil	5	300
Rifampicină (R)	Bactericid	Oral/injectabil	10	600
Etambutol (E)	Bacteriostatic	Oral/injectabil	15	1 600
Pirazinamidă (Z)	Bactericid	Oral	25	2 000

TABELUL 2. Medicamentele utilizate în alcătuirea regimurilor individualizate[11]

Grup	Denumirea medicamentului	Abreviere	Doza recomandată, ritmul de administrare	Doza minimă–maximă zilnică ce poate fi administrată	
Grupul A *Se includ în schema de tratament toate medicamentele din grupul A*	Moxifloxacină *sau* Levofloxacină	Mfx Lfx	400 mg/zi 750 mg/zi	400 mg 500 mg	800 mg 1 000-1 500 mg
	Bedaquilină	Bdq	400 mg/zi 14 zile, apoi 200 mg/zi, timp de 22 de săptămâni 3/7	-	400 mg/zi maximum 24 de săptămâni
	Linezolidă	Lnz	600 mg/zi	300 mg	1200 mg
Grupul B *Se adaugă în schema de tratament unul sau amândouă medicamentele din grupul B*	Clofazimină	Cfz	100 mg/zi	100 mg	200 mg
	Cicloserină *sau* Terizidonă	Cs *sau* Tzd	750 mg/zi	500 mg	1000 mg
Grupul C *Se adaugă în schema de tratament medicamente din grupul C, până la un număr total de 5 medicamente antituberculoase in cazul asocierii doar a două medicamente din grupurile A și B*	Etambutol	E	1200 mg/zi	800 mg	2 000 mg
	Delamanid	Dlm	200 mg/zi în 2 prize	-	200 mg /zi timp de 24 de săptămâni
	Pirazinamidă	Z	1500 mg/zi	1 000 mg	2 000 mg
	Imipenem–Cilastatină *sau* Meropenem	Ipm-cln *sau* Mpn	2 g de 2 ori/zi 1 g de 3 ori/zi sau 2 g de 2 ori/zi		
	Amikacină (*sau* Streptomicină)	Ak (*sau* S)	1 000 mg/zi	500 mg	1 000 mg
	Etionamidă *sau* Protionamidă	Etm *sau* Ptm	750 mg/zi	500 mg	1 000 mg
	Acid para-aminosalicilic	PAS	8 g/zi	8g	12 g

Tratamentul TB cu germeni rezistenți folosește scheme individualizate ce iau în considerare istoricul terapeutic al pacientului, istoricul de contact (spectrul de sensibilitate/rezistență a TB contactului). Odată cu obținerea antibiogramei (ABG) schema se va adapta astfel încât să se obțină eficiența terapeutică maximă.[2]

Durata tratamentului pentru TB rezistentă (rifampicin-rezistentă, multidrog-rezistentă, cu rezistență extinsă) este de 18 luni după obținerea conversiei în culturi (două culturi negative la două controale consecutive, la cel puțin 30 zile între ele). Considerând că folosirea noilor medicamente și regimuri terapeutice va duce în majoritatea cazurilor la obținerea negativării culturilor în două luni de la inițierea tratamentului, durata estimată totală este de 20 de luni.

Principiile de bază în tratamentul TB DR: se recomandă discutarea fiecărui caz și stabilirea tratamentului individualizat in cadrul comisiei MDR (comisia MDR reprezintă o structură multidisciplinară, cu rol consultativ în managementul cazurilor de TB rezistentă). În România funcționează din anul 2005 două comisii MDR, în cadrul secțiilor TB MDR din Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta" și Spitalul de Pneumoftiziologie Bisericani. Inițierea tratamentului este condiționată de diagnosticul cât mai rapid al rezistențelor prin teste genetice, izolare în culturi, antibiograma de linia intâi cu identificarea spectrului de rezistență, ulterior validată de o nouă antibiogramă de serie lungă. Tratamentul va fi administrat zilnic pe toată durata lui, excepție fac medicamentele care au recomandări exprese de administrare intermitentă; medicația să se administreze în doză unică sub directa observare. Se vor lua în considerare utilitatea și posibilitatea utilizării tratamentului chirurgical.

Ghidurile internaționale nu mai recomandă utilizarea în tratamentul TB a următoarelor medicamente: ciprofloxacină, ofloxacină (sunt înlocuite de fluorochinolonele de generație nouă – levofloxacina și moxifloxacina); aminoglicozidele injectabile – s-a dovedit că ar crește riscul de eșec și deces (Tabelul 2).[11]

Bibliografie

1. Marica C, Didilescu C, Murgoci G, et al. Compendiu de tuberculoză. Editura Curtea Veche, 2011.
2. Ministerul Sănătății, Institutul Național de Pneumoftiziologie „Marius Nasta“: Ghid Metodologic de Implementare a Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei și altor Micobacterioze. București 2022:13-14
3. Fildan A, Homorodean D, Mahler B, et al. Tuberculoza – Manual pentru Profesioniștii din Sănătate, București 2022. ISBN 978-973-0-36829-1.
4. Hett EC, Rubin EJ. Bacterial growth and cell division: a Mycobacterial perspective. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2008;72(1):126–156.
5. Long R, Divangahi M, Schwartzman K. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Canadian Journal of Respiratory Critical Care and Sleep Medicine.* 2022;6(sup 1):22–32
6. Bălteanu M, Tănăsescu M, Ciolan G, Marica C. Managementul infecției latente cu tuberculoză în România – limite și perspective. *Practica Medicală.* 2015;10, 3(40):226-233.
7. Carranza C, Pedraza-Sancez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Frontiers in Immunology.* 2020; vol. 11, Article 2006.
8. Yeon JJ, Kyung SL. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *American Journal of Radiology.* 2008;191(3):834-844.
9. Kim JH, Kim MJ, Ham SY. Clinical characteristics and chest computed tomography findings of smear-positive and smear-negative pulmonary tuberculosis in hospitalized adult patients. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(34):e16921.
10. Shahzad T, Irfan M. Endobronchial tuberculosis—a review. *Journal of Thoracic Diseases.* 2016;8(12):3797-3802.
11. Ghid Național: Managementul cazurilor de tuberculoză chimiorezistentă. https://www.ms.ro>2020/08

Capitolul 6
Sindroamele pleurale

Flavia Alina Tomescu, Corina Silvia Pop

Evaluarea pacientului cu afectare pleurală reprezintă o provocare frecventă în practica medicală curentă. Patologia pleurală este extrem de eterogenă ca etiologie, evoluție clinică și prognostic, fiind o consecință a unui spectru larg de boli, unele benigne, altele cu potențial letal. Afecțiunile primitive ale pleurei sunt rare, frecvența crescută a afectării secundare pleurale în diverse boli pulmonare sau sistemice fiind explicată în primul rând prin contactul intim cu plămânul și implicarea activă a acestuia în menținerea homeostaziei organismului. Sindroamele pleurale reprezintă ansamblul de semne și simptome datorate leziunilor membranelor pleurale asociate cu prezența lichidului și/sau a aerului în cavitatea pleurală.

REVĂRSATELE PLEURALE

Definiție

Revărsatul pleural reprezintă acumularea anormală de fluid în cavitatea pleurală, ca rezultat al producției excesive de lichid și/sau al absorbției limfatice reduse.[1,2] Spațiul pleural este definit de pleura viscerală (ce învelește parenchimul pulmonar, pătrunzând și între lobi) și pleura parietală (care acoperă peretele toracic, diafragmul și mediastinul), cele două foițe continuându-se una cu alta în „fund de sac" la nivelul hilului.[3] Diagnosticul diferențial al etiologiei revărsatului pleural este esențial, deoarece tratamentul și prognosticul depind de afecțiunea primară. Deși s-au identificat mai mult de 60 de patologii care stau la baza apariției revărsatelor pleurale, aproximativ 75% din cazuri sunt consecința a patru boli: insuficiența cardiacă, neoplaziile, pneumonia și tuberculoza.[4]

Date epidemiologice

Se estimează că în fiecare an, în SUA sunt diagnosticați 1,5 milioane de pacienți cu revărsat pleural, majoritatea cazurilor fiind cauzată de insuficiența cardiacă, pneumonii, cancere și embolia pulmonară.[5] În țările industrializate, prevalența este de 320 de cazuri la 100 000 de persoane, cu o distribuție a etiologiei care implică boala de bază. Aproape 75% din revărsatele pleurale maligne se înregistrează la femei, în asociere cu neoplaziile ginecologice și de sân. De asemenea, revărsatul pleural din lupusul eritematos sistemic este în mod specific mai frecvent la femei decât la bărbați. Incidența este mai mare la bărbați în mezoteliomul malign, pancreatita cronică și poliartrita reumatoidă.[6]

Etiopatogenie

În spațiul pleural se găsește o cantitate infimă de lichid pleural (0,13 ml/kgc), care asigură adeziunea pleurei viscerale la cea parietală și permite expansiunea plămânilor în timpul ciclului respirator.[7,8] În mod normal, lichidul pleural se formează în permanență la nivelul suprafeței pleurale parietale, printr-un proces de ultrafiltrare a plasmei, și este reabsorbit continuu de limfaticele situate în pleura parietală.[9] În condiții patologice, lichidul din spațiul pleural poate proveni și din spațiile interstițiale pulmonare, prin intermediul pleurei viscerale (în insuficiența cardiacă stângă), sau din cavitatea peritoneală, prin orificiile diafragmatice.[10]

Mai multe elemente anatomice sugerează că pleura parietală joacă un rol central în fluxul normal al lichidului pleural:

1. Vascularizația ambelor pleure provine din circulația sistemică, însă presiunea de filtrare a fluidului microvascular este mai mică în pleura viscerală (circulația bronșică ce drenează pleura viscerală se continuă cu venele pulmonare de joasă presiune).
2. Pleura viscerală este mai groasă, creând o distanță mai mare între capilarele pleurale viscerale și suprafața pleurală.
3. Numai pleura parietală conține stome limfatice între celulele mezoteliale, care comunică direct cu

vasele limfatice și oferă un sistem de drenaj pentru lichidul pleural.[11]

Vasele limfatice prezente în pleura parietală au capacitatea de a absorbi o cantitate de lichid de 20 de ori mai mare decât cea care se formează în mod fiziologic.[9] Lichidul pleural este un ultrafiltrat plasmatic, foițele pleurale funcționând ca membrane semipermeabile, astfel încât concentrația unor molecule mari este mai mică decât în plasmă (de exemplu albumina, proteinele totale) iar cea a unor molecule mici egală cu cea din sânge (de exemplu glucoza).[12] Cantitatea mică de lichid pleural existentă în mod normal în spațiul pleural (aproximativ 10 ml) este menținută la un nivel constant prin echilibrul subtil al presiunilor hidrostatice și oncotice și prin drenajul continuu prin vasele limfatice periferice. Revărsatul pleural apare ca urmare a alterării acestui echilibru, în boli acute sau cronice cu diferite etiologii.[5,8]

La baza formării revărsatului pleural stau următoarele mecanisme fiziopatologice:

1. Creșterea permeabilității capilare sau afectarea vasculară (traumatisme, neoplazie, inflamație, infecție, uremie, pancreatită, infarct pulmonar, hipersensibilitate postmedicamentoasă);
2. Permeabilizarea excesivă a membranelor pleurale (inflamație, neoplazie, embolie pulmonară);
3. Creșterea presiunii hidrostatice la nivelul circulației sistemice sau pulmonare (sindromul de venă cavă superioară, insuficiența cardiacă stângă etc.);
4. Scăderea presiunii oncotice intravasculare (hipoalbuminemia din sindromul nefrotic sau ciroză);
5. Scăderea presiunii în spațiul pleural (din cauza incapacității plămânului de a se expansiona în timpul inspirației în atelectazia masivă, sindroamele restrictive).
6. Resorbția scăzută a lichidului pleural pe calea limfatică, ce poate fi întâlnită în obstrucția stomelor limfatice de la nivelul pleurei parietale, tulburarea contractilității normale a vaselor limfatice, infiltrarea stațiilor ganglionare, creșterea presiunii în venele care drenează limfa;
7. Trecerea anormală a lichidului peritoneal în cavitatea pleurală pe cale transdiafragmatică, prin extravazare la nivelul limfaticelor sau al defectelor structurale microscopice, diafragmatice (hidrotoraxul hepatic, ciroza, dializa peritoneală);
8. Traversarea pleurei viscerale de către lichidul interstițial în edemul pulmonar.[6]

Consecințele acumulării lichidului pleural sunt aplatizarea sau chiar inversia diafragmului, în funcție de mărimea colecției, disocierea mecanică a foițelor pleurale și, eventual, evidențierea la spirometrie a unei disfuncții ventilatorii restrictive.

Revărsatele pleurale sunt clasificate ca transsudate sau exsudate, pe baza mecanismului de formare și a compoziției lichidului pleural.

Un revărsat de tip transsudat apare când sunt afectați factorii sistemici implicați în formarea și resorbția lichidului pleural (scăderea presiunii osmotice a plasmei, creșterea presiunii hidrostatice la nivelul circulației sistemice sau pulmonare, scăderea presiunii intrapleurale), pleura fiind indemnă în aceste condiții.

Exsudatele apar când factorii locali suferă alterări (creșterea permeabilității mezoteliului pleural sau a endoteliului capilar prin inflamație, infecție, neoplazie sau scăderea drenajului limfatic).[7]

În unele cazuri, lichidul pleural poate să prezinte caracteristici mixte de transsudat și exsudat.[6]

Tabloul clinic

Din punct de vedere clinic, decelarea lichidului pleural este posibilă la un volum de 400-500 ml, examenul radiologic pulmonar fiind pozitiv atunci când revărsatul are un volum de minimum 100-300 ml.[7]

Simptomatologia

Pacienții cu revărsat pleural prezintă în general simptomele bolii de bază, dar și simptome ce reflectă răspunsul inflamator al pleurei, restricția mecanicii pulmonare sau perturbarea schimbului de gaze, cum ar fi dispneea, durerea de tip pleuritic, tusea seacă.

1. Durerea de tip pleuritic este consecința inflamației locale și este mediată de pleura parietală (pleura viscerală nu conține nociceptori sau fibre nervoase nociceptive). Durerea poate fi localizată la nivelul peretelui toracic, în umărul ipsilateral sau în etajul abdominal superior.[6] Se ameliorează pe măsură ce se acumulează lichid și poate fi exacerbată de tuse și decubitul lateral pe partea afectată. Efuziunile pleurale însoțite de durere pleuritică sunt de obicei de tip exsudativ.[10,12]
2. Dispneea este cel mai frecvent simptom, severitatea acesteia este doar vag corelată cu dimensiunea efuziunii. Producerea dispneei este atribuită mai degrabă ineficienței contractile a mușchilor respiratori (în special a diafragmului) decât inegalităților ventilație/perfuzie. Se ameliorează în decubitul pe partea afectată și după evacuarea lichidului prin puncție. De asemenea, trebuie menționat că dispneea poate fi determinată de boala de bază (neoplazii, tromboembolism pulmonar, insuficiență cardiacă, pneumonie etc.).[6]
3. Tusea seacă este consecința iritării receptorilor tusigeni din pleura viscerală.[12] Tusea severă sau producerea de spută purulentă/hemoptoică sugerează o etiologie infecțioasă sau o leziune endobronșică.

Istoricul bolii

Anamneza este foarte importantă. Pacientul trebuie întrebat despre infecții respiratorii recente, febră, scăderea în greutate, antecedente de boli cardiovasculare, medicamentele administrate în prezent și expunerea anterioară la azbest. De asemenea, este relevant dacă simptomele s-au instalat rapid sau progresiv.

Semnele clinice

Prezența revărsatului pleural generează un sindrom caracteristic – sindromul lichidului pleural – cu semne comune, indiferent de etiologie, ușor modificate în funcție de locul în care este situat lichidul. Examenul obiectiv al toracelui pune în evidență, la inspecție, bombarea hemitoracelui afectat (în cazul revărsatelor masive) și mobilitatea redusă în inspirație. La palpare se constată reducerea amplitudinii mișcărilor respiratorii și absența vibrațiilor vocale în zona afectată. Percuția decelează matitate la nivelul zonei de lichid, cu limita superioară ascendentă spre axilă (linia Damoiseau). Orientarea ascendentă a marginii superioare a matității lichidului pleural este falsă, în realitate aceasta fiind orizontală. Grosimea lichidului este însă maximă în axilă, ceea ce determină o falsă sonoritate a regiunilor toracice anterioare și posterioare, la același nivel de dispoziție a lichidului.

Există o corelație clinică utilă între cantitatea de lichid pleural și nivelul superior al matității. Atunci când există 1 litru de lichid, matitatea este dispusă anterior la nivelul coastei a V-a, iar posterior la vârful scapulei; spațiul Traube este mat dacă lichidul este dispus în partea stângă. De la acest nivel, pentru fiecare 500 ml de lichid, matitatea urcă un spațiu intercostal. Pentru un volum de 1,75 l de lichid, matitatea ajunge posterior la nivelul spinei scapulei; la o cantitate de 2 litri, anterior, zona de matitate ocupă spațiul II intercostal.

La auscultație, se observă diminuarea/dispariția murmurului vezicular la nivelul zonei de matitate. La limita superioară a zonei mate, în cazul colecțiilor de volum mediu, se auscultă suflul pleuretic, cu caracter dulce, expirator, depărtat, și, posibil, frecături pleurale. La nivelul zonei mate se percep egofonie și pectorilocvie afonă.[13]

În revărsatele lichidiene închistate, asociate frecvent cu procese inflamatorii pleurale, care generează un lichid bogat în proteine (pleurezie parapneumonică, tuberculoasă, hemotorax), sau în situațiile la care în momentul constituirii unui revărsat pleural pleura este deja obliterată de un proces inflamator preexistent, lichidul pleural devine mai greu de decelat clinic.

Colecțiile pleurale închistate în marea cavitate dau naștere unei matități limitate suspendate, iar în colecțiile interlobare se decelează o zonă de matitate suspendată în regiunea axilară medie. Deoarece colecțiile interlobare nu au contact cu pleura parietală, nu produc durere. Examenul radiologic în incidența de profil are o mare valoare diagnostică, evidențiind o imagine fusiformă, bine delimitată, oblică dinapoi înainte și de sus în jos. Opacitatea dată de revărsatul pleural la nivelul marii scizuri depășește hilul din profil, în timp ce în cazul atelectaziei lobului mediu, opacitatea are vârful în hil.

Colecțiile diafragmatice produc durere care iradiază în umăr și la baza gâtului, prin interesarea nervului frenic, fiind greu de diferențiat de afecțiunile organelor abdominale superioare și mai ales de abcesul subfrenic.

Colecțiile mediastinale pot ocupa partea suprahilară sau infrahilară anterioară ori posterioară a pleurei mediastinale; sunt frecvente la copii, la care complică un complex tuberculos primar.[7]

Investigații paraclinice

Când manifestările clinice și examenul obiectiv ridică suspiciunea de revărsat pleural, trebuie efectuată radiografia toracică, pentru a confirma diagnosticul. Constatările anormale pot fi detectate pe radiografia postero-anterioară în prezența a aproximativ 200 ml de lichid și pe radiografia laterală la 50-100 ml de lichid.[14] Revărsatele pleurale apar radiologic sub formă de opacități omogene de intensitate supracostală. Revărsatele mici determină obliterarea unghiului costo-frenic posterior, cele moderate apar ca opacități triunghiulare situate lateral, cu baza la nivelul hemidiafragmului și marginea superioară curbă și concavă, spre axilă. Revărsatele pleurale mari determină opacificarea hemitoracelui în totalitate și deplasează contralateral mediastinul. Lichidele pleurale mici și moderate, dacă nu sunt închistate sau nu sunt de consistență crescută, își modifică forma sau locul, în funcție de poziția bolnavului. Astfel, pot fi diferențiate de pahipleurită, prin deplasarea lichidului la schimbarea poziției bolnavului din ortostatism în decubit lateral.[7]

Dacă radiografia toracică este neconcludentă, tomografia computerizată și ecografia (ultrasonografia) pot fi utile. Ecografia, pe lângă decelarea lichidului pleural, economisește timp și crește șansa de reușită a toracocentezei. În cazul pacienților la care se efectuează ventilație mecanică cu presiune pozitivă, ecografia este extrem de utilă, deoarece toracocenteza trebuie să fie efectuată cu prudență, ca urmare a riscului de pneumotorax în tensiune (prin puncționarea parenchimului pulmonar).[15]

Tomografia computerizată poate detecta revărsatele care nu sunt vizibile pe radiografia simplă, poate distinge între lichidul pleural și îngroșarea pleurală, permite vizualizarea parenchimului pulmonar și poate oferi indicii cu privire la etiologia bolii de bază.

Primul pas pe care trebuie să îl facem atunci când avem în față un pacient cu revărsat pleural de etiologie neidentificată este de a determina dacă este de tip exsudat sau transsudat. Toracocenteza reprezintă metoda diagnostică cea mai utilă în a oferi informații privind etiologia revărsatelor pleurale, în același timp având și rol terapeutic, contribuind la ameliorarea dispneei și prevenind închistarea exsudatelor, cu formarea pahipleuritei.

Toracocenteza de necesitate se efectuează atunci când:

1. Pacientul este dispneic;
2. Lichidul are tendința rapidă la închistare (hemotorax, chilotorax, empiem);
3. În regiunea toracică anterioară lichidul este situat în spațiul II intercostal (risc stop cardiac);[16]

Lichidul pleural extras prin toracocenteză este examinat macroscopic, biochimic, citologic, bacteriologic.

A) *Aspectul macroscopic* al fluidului pleural poate oferi indicii de diagnostic:

1. Lichidul din transsudat este limpede, galben pal; în exsudat este galben intens, lipicios, vâscos.
2. În empiem, lichidul este vâscos și opac, fetid (când sunt implicați germeni anaerobi).
3. Chilotoraxul este un lichid inodor, alb-lăptos.
4. În cazul lichidului hemoragic, trebuie determinat hematocritul (dacă hematocritul este mai mare decât 50% din cel al sângelui periferic, este hemotorax, dacă este mai mic, posibil neoplasm, trombembolism pulmonar, accident de puncție).[12]

B) *Examenul biochimic* al lichidului pleural presupune determinarea proteinelor totale, albuminei, glucozei, colesterolului, lactat dehidrogenazei (LDH) și amilazei.

Clasic, lichidul pleural este considerat exsudat atunci când nivelul proteinelor depășește 3 g/dl, sau când raportul proteine pleurale/proteine plasmatice >0,5.[17] Pentru reducerea rezultatelor fals pozitive s-au folosit și alți parametri, cum ar fi criteriile Light, care au rămas metoda standard în ultimii 45 de ani.

Conform criteriilor Light, exsudatele au cel puțin una din următoarele caracteristici:

1) raportul dintre proteinele pleurale și cele serice mai mare de 0,5;
2) raportul dintre LDH pleurală și LDH serică mai mare de 0,6;
3) LDH din lichidul pleural are o valoare peste 2/3 din limita superioară a valorii serice normale.

Există situații când valoarea proteinelor pleurale se situează într-o zonă de incertitudine 2,5-3,5 g/dl (de exemplu la pacienții cu insuficiență cardiacă, după administrarea diureticelor, când concentrația proteinelor din transsudat poate atinge valoarea 3 g/dl – pseudoexsudat), motiv pentru care trebuie determinate și alte analize din lichidul pleural.

În exsudat regăsim:

1) colesterolul pleural mai mare de 45 mg/dl, sau raportul colesterol pleural/colesterol seric mai mare de 0,3;
2) gradientul albumină serică-albumină pleurală sub 1,2 mg/dl;
3) raportul dintre bilirubina pleurală și bilirubina serică peste 0,6.[18,19]

Determinarea proteinelor și a LDH în lichidele pleurale nu se folosește pentru diferențierea etiologică a exsudatelor pleurale (toate exsudatele tind să aibă valori crescute ale celor două elemente). Atunci când LDH este crescută disproporționat față de proteine, exsudatul este probabil malign. Atunci când proteinele pleurale depășesc 6 g/dl, se suspectează o etiologie bacilară sau parapneumonică.[7]

Dozarea glucozei în lichidul pleural poate orienta diagnosticul în anumite situații, în condiții normale nivelul glicopleuriei fiind egal cu cel sangvin. Valorile scăzute (30-50 mg/dl) se întâlnesc în pleurezia tuberculoasă, neoplazică, sau în lupusul eritematos sistemic, valorile extrem de reduse (<30 mg/dl) pot apărea în artrita reumatoidă sau empiem.[12]

PH-ul lichidului pleural este corelat cu nivelurile de glucoză din lichidul pleural. Valori ale pH-ului lichidului pleural mai mici de 7,30, cu pH-ul arterial normal, se regăsesc în aceleași diagnostice cum sunt cele enumerate mai sus pentru glucoza scăzută în fluidul pleural. Însă, în cazul empiemelor pleurale, valoarea pH-ului scade înaintea modificărilor glucozei sau evidențierii microorganismelor prin colorația Gram.[7] În aceste situații, un pH al fluidului pleural mai mic de 7,1-7,2 indică necesitatea drenajului urgent al efuziunii, în timp ce un pH al lichidului pleural mai mare de 7,3 sugerează că tratamentul antibiotic poate fi eficient.

Amilaza pleurală poate fi crescută în afecțiunile pancreatice (valori de 5-10 ori mai mari decât cele serice), în perforația esofagului sau neoplazii (valori moderat crescute).[12]

Pentru a putea stabili etiologia unui revărsat pleural se pot efectua și alte teste suplimentare: determinarea NT-pro-BNP în lichidul pleural (în contextul insuficienței cardiace), adenozin-dezaminaza (valorile crescute pledează pentru etiologia tuberculoasă), triglicericele (când se suspectează chilotoraxul).

C) *Examenul citologic* al lichidului pleural poate oferi detalii despre celulele mezoteliale, celulele sangvine și celulele atipice (maligne). Prezența celulelor mezoteliale poate însoți toate procesele pleurale,

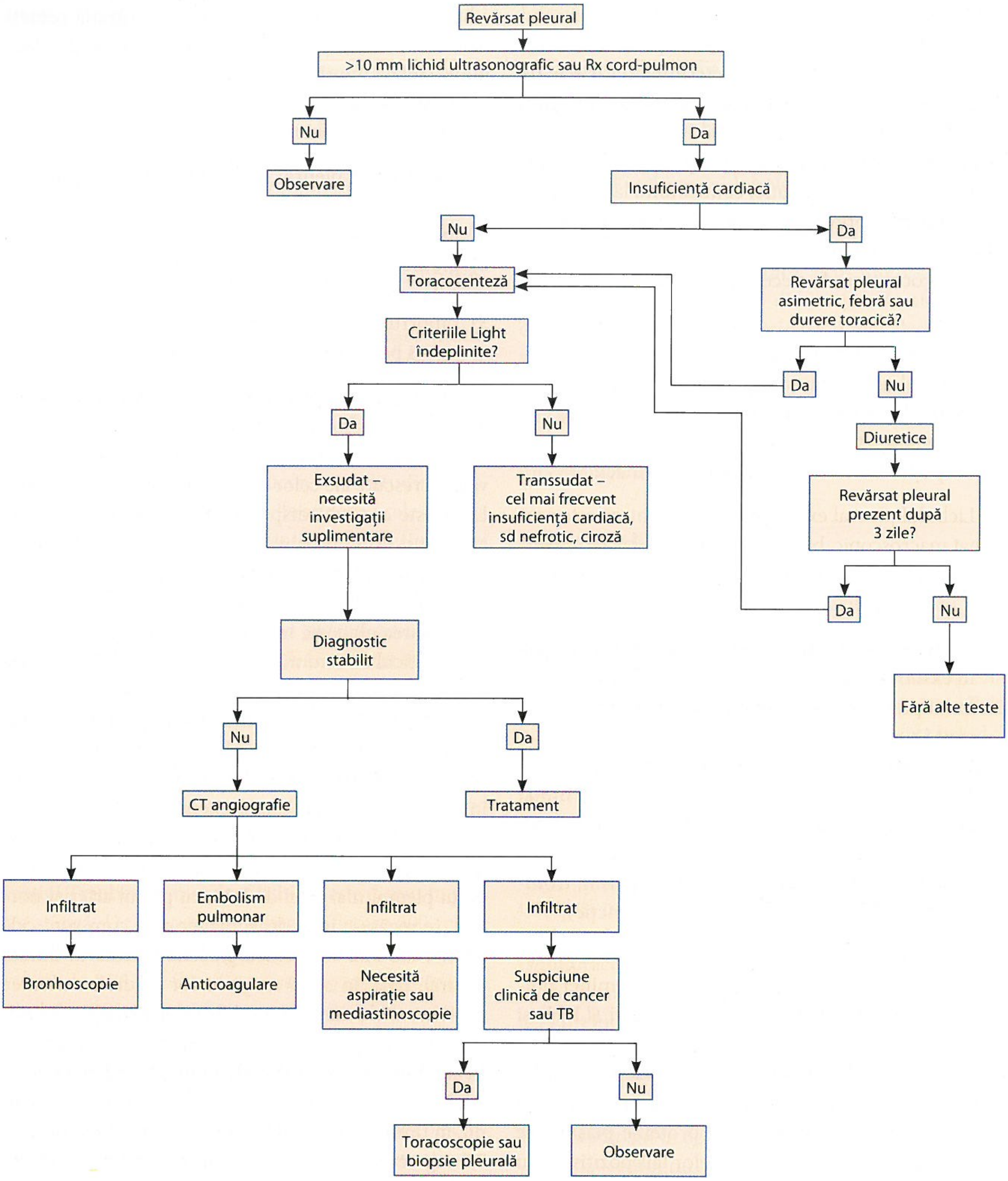

Revărsat pleural
>10 mm lichid ultrasonografic sau Rx cord-pulmon
Nu
Observare
Da
Insuficiență cardiacă
Nu
Da
Toracocenteză
Revărsat pleural asimetric, febră sau durere toracică?
Criteriile Light îndeplinite?
Da
Nu
Diuretice
Da
Nu
Exsudat – necesită investigații suplimentare
Transsudat – cel mai frecvent insuficiență cardiacă, sd nefrotic, ciroză
Revărsat pleural prezent după 3 zile?
Da
Nu
Diagnostic stabilit
Fără alte teste
Nu
Da
CT angiografie
Tratament
Infiltrat
Embolism pulmonar
Infiltrat
Infiltrat
Bronhoscopie
Anticoagulare
Necesită aspirație sau mediastinoscopie
Suspiciune clinică de cancer sau TB
Da
Nu
Toracoscopie sau biopsie pleurală
Observare

FIGURA 1. Algoritmul practic de diagnostic și tratament în revărsatele pleurale (adaptat după Light, 2021).

uneori caracterele morfofuncționale ale acestora se pot modifica, încât se pot confunda cu celulele neoplazice.[4] Atunci când se află în număr mare, se poate exclude etiologia bacilară a lichidului pleural.

Existența unui număr mare de celule sangvine în lichidul pleural poate restrânge și mai mult diagnosticul diferențial. Valori crescute ale polimorfonuclearelor neutrofile, ca răspuns al unui proces inflamator acut, sunt întâlnite în pleurezia parapneumonică, empiem (în număr foarte mare), pancreatită, abcese intraabdominale și în stadiul precoce al tuberculozei.[12] Dacă într-un revărsat pleural atribuit insuficienței cardiace predomină neutrofilele, este necesară excluderea emboliei pulmonare.[4] Limfocitele în procent de peste 50% se regăsesc mai frecvent în tuberculoză, etiologia malignă, efuziunile pleurale de lungă durată, insuficiența cardiacă.[20]

Hematiile în lichidul pleural au semnificație diagnostică atunci când sunt peste 100 000/mm^3, situație întâlnită în revărsatele pleurale neoplazice, posttraumatice sau în embolia pulmonară. Pentru a diferenția un lichid hemoragic de un accident de puncție, este necesar a se efectua colorația Wright a lichidului pleural. Dacă sângerarea a fost anterioară puncției, macrofagele din lichidul pleural conțin incluziuni de hemoglobină, sub forma unor corpi colorați roz.[4]

Examenul histopatologic al lichidului pleural trebuie efectuat tuturor pacienților cu revărsat pleural. Peste 60% din revărsatele pleurale neoplazice au citologie tumorală.[12] Dacă se examinează trei probe separate, în peste 90% din cazuri se precizează diagnosticul de malignitate, cu mențiunea că ultimele probe aduc informații suplimentare, deoarece extrag celule proaspete, mai ușor de diagnosticat la examenul citologic.[7] Cele mai frecvente neoplazii care determină revărsate pleurale sunt cancerul pulmonar, mamar și limfoamele. Randamentul diagnosticului pozitiv este cel mai mare pentru adenocarcinom și mai mic pentru mezoteliom, carcinomul cu celule scuamoase, limfom și sarcom.[21] Neoplasmele pot determina revărsate pleurale și prin alte mecanisme decât invazia directă pleurală: obstrucția limfatică, bronșică, hipoproteinemie, acesta fiind motivul pentru care nu toate revărsatele pleurale asociate neoplasmelor au citologie pozitivă pentru celulele neoplazice.[7]

D) Când este suspectată etiologia infecțioasă, lichidul pleural va fi cultivat pe medii aerobe și anaerobe, vor fi efectuate *culturi* pe medii specifice micobacteriilor și fungilor.[22]

Prezența celulelor lupice în lichidul pleural este patognomonică pentru lupusul eritematos sistemic, chiar în absența lor în sângele periferic. Când se suspectează o boală de colagen, dozarea complementului este necesară în revărsatele pleurale secundare lupusului și artritei reumatoide, valoarea sa fiind scăzută semnificativ, comparativ cu nivelul seric.

Biopsia pleurală transtoracică se efectuează atunci când suspectăm o etiologie tuberculoasă sau neoplazică. Randamentul procedurii este de aproximativ 40-60% în cazul pleureziilor maligne și de 80% în cazul tuberculozei (datorită distribuției mai omogene a leziunilor pe pleura parietală).[12]

Bronhoscopia este indicată în cazul revărsatelor pleurale însoțite de modificări parenchimatoase pulmonare sau hemoptizii.

Pleuroscopia (toracoscopia video-asistată) și toracotomia deschisă permit vizualizarea directă a pleurelor și prelevarea de biopsii din zonele afectate. Întrucât explorarea chirurgicală prin toracoscopie sau toracotomie atrage cu sine riscurile anesteziei generale, în cele mai multe centre medicale, această abordare le este rezervată pacienților simptomatici și celor cu potențial diagnostic de boală incurabilă.

Clasificarea bolii

Revărsatele pleurale sunt împărțite clasic în transsudate și exsudate, pe baza caracteristicilor de laborator definite mai sus.

A. Transsudatele pleurale

Acumularea de lichid cu caracter de transsudat în cavitatea pleurală poartă numele de hidrotorax. Transsudatele sunt cauzate de dezechilibrele presiunilor hidrostatice și/sau oncotice în capilarele de la nivelul pleurei și/sau în spațiul pleural, fără a fi însoțite de modificări ale permeabilității endoteliului capilar sau a mezoteliului pleural. Indiferent dacă este unilateral sau bilateral, un transsudat poate fi tratat de obicei fără o evaluare extinsă, în timp ce cauza unui exsudat necesită investigații suplimentare.[23]

Principalele cauze de transsudat sunt enumerate mai jos.

1. Insuficiența cardiacă

Revărsatul pleural în insuficiența cardiacă apare ca urmare a creșterii lichidului interstițial în parenchimul pulmonar, datorită presiunii crescute în capilare pulmonare. Reprezintă cea mai frecventă cauză

TABEL 1. **Cauzele transsudatului pleural (adaptat după R. Light, 2021)**

Cauze	Caracteristici
Insuficiența cardiacă	Revărsat bilateral 81%, drept 12%, stâng 7%
Ciroza cu/fără ascită (hidrotorax hepatic)	De partea dreaptă 70%, stângă 15%, bilateral 15% din cazuri
Sindromul nefrotic	De obicei unilateral. Scăderea presiunii oncotice intravasculare și hipervolemia determină transsudarea în spațiul pleural
Hipoalbuminemia	Rară. Scade presiunea oncotică intravasculară ce determină transsudarea în spațiul pleural Bilateral >90% din cazuri
Hidronefroza	Disecția retroperitoneală produsă de urină determină urinotorax
Pericardita constrictivă	Crește presiunea hidrostatică
Atelectazia	Crește presiunea negativă intrapleurală
Dializa peritoneală	Mecanism similar hidrotoraxului hepatic Lichidul pleural are caracteristicile lichidului de dializă
Mixedemul	Lichid pleural prezent în 5% din cazuri

de transsudat. De obicei, revărsatul pleural este bilateral, dar dacă este unilateral, este observat mai ales pe partea dreaptă. Lichidul îndeplinește de cele mai multe ori caracteristicile biochimice ale unui transsudat, deși în 25% din cazuri poate avea caracteristici de exsudat (după administrarea diureticelor, concentrația proteinelor poate atinge valoarea 3g/dl, motiv pentru care trebuie determinat gradientul albumină serică-pleurală, care în transsudat >1,2 mg/dl).[24] Diagnosticul se bazează pe simptomele și semnele clinice specifice cardiace, dozarea peptidelor natriuretice poate fi utilă în acest sens, tratamentul este cel al insuficienței cardiace. Diureticele de ansă sunt pilonul principal al terapiei, deși ocazional poate fi necesară toracocenteza terapeutică, pentru revărsatele masive.

2. **Hipoproteinemia** se însoțește de creșterea patologică a lichidului interstițial, ceea ce determină apariția edemelor periferice, a ascitei și a transsudatului pleural. Cele mai frecvente afecțiuni asociate cu hipoproteinemie sunt sindromul nefrotic și ciroza.[25]

3. **Hidrotoraxul hepatic** este definit ca fiind un revărsat pleural cu caracter de transsudat, la pacienții cu hipertensiune portală care nu au altă patologie cardio-pulmonară asociată. Reprezintă o complicație mai rară a hipertensiunii portale și apare într-un procentaj de 5-10% la pacienții cu ciroză. În general, prezența hidrotoraxului hepatic este asociată cu un prognostic rezervat, având o rată de supraviețuire la 1 an de 43%.[26] În apariția hidrotoraxului hepatic sunt implicate mai multe mecanisme: hipoalbuminemia, cu scăderea presiunii osmotice, creșterea presiunii sistemului azygos și migrarea transdiafragmatică a fluidului peritoneal în spațiul pleural, prin numeroase defecte diafragmatice (mecanism predominant). Tratamentul hidrotoraxului hepatic este în primul rând medical (restricția sării și diuretice), urmat de toracocenteza terapeutică, șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular, intervenția chirurgicală (pleurodeza, toracoscopia video-asistată, cu corecția chirurgicală a defectelor diafragmatice). Cu toate acestea, când alternativele terapeutice menționate anterior eșuează, transplantul hepatic rămâne paradigma finală a managementului terapeutic.[27]

4. Revărsatul pleural poate fi asociat cu **pericardita constrictivă** în până la 55% din cazuri și de obicei, la debut, este pe partea stângă. Efuziunile pleurale drepte sau bilaterale sunt mai caracteristice pentru insuficiența cardiacă. Principale mecanisme implicate sunt: creșterea presiunii hidrostatice intravasculare, ca urmare a disfuncției diastolice a ventriculului stâng, și hipoproteinemia secundară hipoxiei hepatice din cadrul insuficienței cardiace.[28]

5. **Mixedemul** este uneori cauză de poliserozită: pericardită, ascită, revărsat pleural. Cauza este disfuncția tiroidiană, iar revărsatele dispar după tratamentul de substituție tiroidiană. De obicei, lichidul este transsudat, dacă se asociază lichid pericardic, și transsudat sau exsudat, dacă revărsatul pleural este izolat.[29]

6. **Urinotoraxul** este un transsudat rar întâlnit, care apare prin obstrucția căilor excretorii urinare de aceeași parte cu obstrucția și se rezolvă prin îndepărtarea obstacolului urinar.

7. **Atelectazia pulmonară** determină hidrotorax prin scăderea presiunii intrapleurale.

8. Alte cauze de transsudat pot fi: **dializa peritoneală, sindromul de venă cavă superioară, infarctul pulmonar** (25 % din revărsatele pleurale postinfarct pulmonar sunt transsudate).[7]

B. Exsudatele pleurale (pleureziile) sunt cauzate de procese locale pleurale care duc la creșterea permeabilității capilare prin inflamație, infecție, infarctizare, neoplazie sau obstrucție limfatică. Cauzele sunt numeroase; cele mai frecvente fiind pneumonia, cancerul, embolia pulmonară.[12]

Alte cauze de exsudat pleural pot fi: sindromul Dressler, sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener, sindromul Sjögren, febra mediteraneană familială, pneumotoraxul spontan, după scleroterapia endoscopică a varicelor esofagiene, arsurile electrice, radioterapia.

Revărsatele pleurale determinate de TEP, sindromul Meigs, sarcoidoză, LES pot fi atât transsudate, cât și exsudate.

Principalele cauze de revărsat pleural cu caracter de exsudat sunt descrise în continuare.

1. Pleureziile parapneumonice

Cea mai frecventă cauză de revărsat pleural cu caracter de exsudat o reprezintă pleureziile parapneumonice, care presupun acumularea de lichid pleural în contextul unei infecții pulmonare ipsilaterale. Sunt asociate în general cu infecții bacteriene, mai mult de 40% dintre pacienții cu pneumonie bacteriană și 60% dintre cei cu pneumonie pneumococică dezvoltă revărsat pleural parapneumonic.[30]

Pe baza caracteristicilor lichidului, revărsatele pleurale parapneumonice sunt **clasificate** în trei grupe, care oferă indicii atât despre severitate, cât și despre istoria naturală a bolii:

- Revărsatul parapneumonic necomplicat: lichid serocitrin, clar sau ușor turbid (cantitate importantă de polimorfonucleare neutrofile și proteine), culturile din lichid fiind sterile, nivelul de glucoză (glicopleuria) >60 mg/dl, pH-ul >7,20;
- Revărsatul parapneumonic complicat: lichidul este de obicei tulbure, culturile sunt negative,

TABELUL 2. Cauzele exsudatelor pleurale (adaptat după R. Light, 2021)

Cauze	Caracteristici
Pneumonie (revărsat parapneumonic)	Poate fi serocitrin (necomplicat) sau purulent (empiem) Toracocenteza necesară pentru a le diferenția
Neoplasm (primitiv sau secundar)	Posibil orice tumoră ce determină metastaze pleurale, cele mai frecvente: pulmonar, mamar, limfom. Tipic determină durere toracică
Trombembolism pulmonar	Revărsat pleural prezent în 30% din cazuri Cel mai frecvent caracter de exsudat; hemoragic în <50% din cazuri Dispneea disproporționată cu mărimea revărsatului pleural
Infecție virală	Revărsat pleural mic cu/fără infiltrat pulmonar Predomină simptomatologia sistemică față de cea pulmonară
Chirurgia de bypass coronarian	Revărsate stângi sau mai mari de partea stângă 73% din cazuri; 10% din pacienți pot avea revărsat pleural în primele 30 de zile postoperator
Tuberculoză	Unilateral de obicei, de aceeași parte cu infiltratele pulmonare Datorat reacției de hipersensibilitate, culturi pozitive în <20% din cazuri
Sarcoidoză	Revărsat pleural unilateral, mic, predominant limfocitar Apare în 1-2 % din cazuri
Uremie	Apare în 3% din cazuri, serohemoragic În >50% din cazuri simptomatologia datorată revărsatului pleural
Abces subdiafragmatic	pH-ul și glucoza normale, predomină neutrofilele Abces subhepatic, subfrenic (chirurgie gastrică, de căi biliare, splină), supurații perirenale
Infecția cu HIV	Factori etiologici: pneumonia (inclusiv cu *Pneumocystis jirovecii*), infecții cu oportuniști, tuberculoză, sarcom Kaposi pulmonar
Artrită reumatoidă	Preponderent la bărbații vârstnici cu noduli reumatoizi și artrite deformante, frecvent unilateral Trebuie să se diferențieze de revărsatul parapneumonic (ambele caracterizate prin glucoză scăzută, pH scăzut și LDH crescută)
LES	Revărsat pleural frecvent bilateral, poate fi prima manifestare, Diagnostic: teste serologice sangvine
Sindromul de suprastimulare ovariană	Revărsat pleural drept în 52% din cazuri, bilateral 27% din cazuri Complicație a inducerii ovulației cu gonadotropina corionică umană (hCG) și ocazional clomifen Apare la 7-14 zile după stimulare
Medicamente	Cele mai frecvente: bromocriptină, dantrolen, nitrofurantoină, metisergidă, interleukină 2 (tratamentul cancerului renal și melanom), hidralazină, procainamidă, amiodaronă
Pancreatită	Acută: revărsatul prezent în 50% din cazuri, bilateral 77%, dreapta 8%, stânga 16%; apare datorită transferului transdiafragmatic a exsudatului inflamator, precum și inflamației diafragmului Cronică: revărsatul se datorează ruperii pseudochistului în spațiul pleural; predomină simptomatologia toracică
Sindromul de venă cavă superioară	Revărsatul se datorează blocării fluxului venos sau limfatic intratoracic de către tumoră sau tromboza cateterului central Poate fi exsudat sau chilotorax
Ruptura esofagiană	Urgență medicală. Morbiditatea și mortalitatea se datorează infecției mediastinale sau pleurale
Revărsatul pleural benign din azbestoză	Revărsatul poate apărea la >30 de ani de la expunere Frecvent asimptomatic Diagnostic diferențial cu mezoteliomul
Tumora ovariană benignă (sindromul Meigs)	Mecanism similar hidrotoraxului hepatic Chirurgia indicată la pacientele cu masă tumorală ovariană, ascită și revărsat pleural
Sindromul unghiilor galbene	Triada: revărsat pleural, limfedem, unghii galbene Revărsatul pleural cu conținut bogat proteic, dar cu nivel scăzut al LDH. Tendința la recurență

glicopleuria <60 mg/dl, pH-ul lichidului pleural <7,20, necesită drenaj pentru rezoluție;

- Empiemul pleural: lichid vâscos și opac, culturi pozitive, necesită drenaj.[31]

Streptococcus pneumoniae și *Staphylococcus aureus* sunt responsabile de aproximativ 70% din culturile Gram-pozitive aerobe, *Klebsiella*, *Pseudomonas* și *Haemophilus* sunt cele mai frecvente în cultura Gram-negativă. Cele mai întâlnite organisme anaerobe sunt speciile *Bacteroides* și *Peptostreptococcus*.[32]

Manifestări clinice

Pleurezia parapneumonică apare la câteva zile după constituirea procesului pneumonic. Semnele clinice sunt greu de separat de cele ale pneumoniei subiacente: febră, durere pleuritică, tuse seacă, iritativă. Suspiciunea clinică este mare atunci când febra persistă, în prezența tratamentului antibiotic.

La examenul clinic se identifică sindrom de condensare și sindrom lichidian.

Examenul radiologic nu este specific, evidențiază imagine de condensare parenchimatoasă și revărsat pleural, uneori acesta poate masca procesul pneumonic. În cazul empiemului, lichidul poate fi închistat și uneori apare imagine hidroaerică secundară perforației unui abces pulmonar în cavitatea pleurală, a unei fistule bronho-pleurale sau atunci când microorganismele produc aer.[7]

Tratamentul este de fapt tratamentul corect al procesului pneumonic subiacent cu antibiotic, împreună cu drenajul lichidului pleural, indicat în funcție de situația clinică. Selecția empirică, inițială a antibioticelor se bazează, de obicei, pe tipul pneumoniei (comunitară sau dobândită în spital) și pe prezența comorbidităților. Revărsatele pleurale mai mici de 10 mm pe radiografia toracică efectuată în decubit lateral se tratează în general cu antibiotice sistemice adecvate. Pacienții cu revărsate pleurale >10 mm pe radiografiile laterale de decubit necesită toracocenteză diagnostică.

Drenajul pleural este recomandat pacienților cu: revărsat pleural mare (peste jumătate din hemitorace), revărsat închistat, culturi pozitive, pH <7,20 sau prezența empiemului pleural.[33]

2. Pleureziile asociate neoplasmelor

Reprezintă o complicație frecventă și invalidantă a unui grup eterogen de tumori maligne, care pot fi primitive pleurale, sau cu sediu intra-/extratoracic, consituind a doua cauză de exsudat pleural, după etiologia infecțioasă. Peste vârsta de 60 de ani, incidența pleureziei neoplazice o depășește pe cea a revărsatelor infecțioase.

În revărsatele pleurale neoplazice se constată infiltrarea țesutului pleural cu celule tumorale, confirmată de biopsia pleurală și, uneori, de citologia pozitivă a lichidului.

Revărsatele pleurale paraneoplazice apar ca urmare a acțiunii indirecte a tumorii asupra spațiului pleural: obstrucția bronșică, infiltrarea ganglionilor limfatici mediastinali, tromboembolismul pulmonar sau sindromul venă cavă superioară.[34] În această situație, citologia lichidului și biopsia pleurală sunt negative, deoarece celulele tumorale nu invadează membranele pleurale.

Unele tratamente pentru cancer, cum ar fi radioterapia sau chimioterapia cu bleomicină, ciclofosfamidă, metotrexat sau procarbazină, pot provoca revărsate pleurale.[35]

2.1. Pleureziile neoplazice secundare

Teoretic, toate neoplasmele primitive, indiferent de sediul inițial, pot metastaza la nivelul pleurei (cele mai frecvente fiind: neoplasmul pulmonar 30% din cazuri, neoplasmul mamar 25%, limfoamele 20%). În 6% din cazuri, sediul inițial al tumorii nu este determinat. Cancerele extratoracice determină frecvent diseminări bilaterale pleurale, care constituie de fapt metastaze terțiare ale metastazelor hepatice.[35]

Afectarea pleurei se poate efectua prin două mecanisme :

- invazia directă a pleurei (neoplasm bronhopulmonar, mediastinal, parieto-toracic);
- embolusuri tumorale diseminate pe cale hematogenă sau limfatică.

În situația în care citologia și biopsia pleurală sunt negative, mecanismele prin care neoplazia determină apariția lichidului pleural pot fi:

- obstrucția limfatică la orice nivel între pleura parietală și ganglionii mediastinali;
- creșterea permeabilității vasculare și a mezoteliului pleural, prin eliberarea de citokine și factori de creștere angiogeni (VEGF, CCL2, osteopontina); [36]
- obstrucție bronșică cu atelectazie, care determină accentuarea presiunii negative pleurale;
- pneumonie retrostenotică cu pleurezie parapneumonică;
- chilotorax (prin întreruperea canalului limfatic);
- transsudat prin hipoproteinemie;
- embolie pulmonară și revărsatul pleural asociat.[12]

Manifestările clinice ale pacienților cu pleurezie neoplazică se instalează de cele mai multe ori insidios și sunt reprezentate de tuse, dispnee și durere toracică. Gradul dispneei depinde de cantitatea lichidului pleural și funcția pulmonară a pacientului. Pleureziile neoplazice masive determină dispnee severă până la insuficiență respiratorie acută. S-a constatat că la 70% din pacienții cu revărsat pleural masiv, etiologia este neoplazică. Aproape 20% dintre pacienți pot fi asimptomatici în momentul diagnosticului.

Pleureziile neoplazice au două caracteristici: aspectul sangvinolent al lichidului pleural și ritmul rapid de refacere după evacuare. Există însă și situații în care lichidul pleural din pleureziile neoplazice este serocitrin.[7] Examenul citologic al lichidului poate evidenția celule maligne izolate sau grupate. Celulele neoplazice se pot identifica și în fragmentul pleural recoltat prin biopsie. Absența celulelor maligne nu exclude diagnosticul de pleurezie asociată unui neoplasm; în aceste cazuri fie este vorba de o descuamare redusă a celulelor atipice în lichid, fie este implicat un alt mecanism decât invazia tumorală a pleurei în producerea revărsatului pleural.

CT toracică și a abdomenului superior cu substanță de contrast reprezintă modalitatea imagistică preferată pentru a detecta revărsatele pleurale, oferind, de asemenea, detalii privind etiologia. Permite evaluarea metastazelor suprarenaliene sau hepatice,

TABELUL 3. Diagnosticul și tratamentul mezoteliomului

Diagnosticul mezoteliomului	Tratamentul mezoteliomului
• Radiografie toracică (revărsat pleural, după evacuare îngroșare pleurală difuză, cu aspect mamelonat, uni- sau bilaterală, plăci pleurale azbestozice contralateral). • Citologia lichidului pleural sau biopsia pleurală • Toracoscopie video-asistată sau toracotomie • Stadializarea cu CT toracică, mediastinoscopie sau, uneori, tomografie cu pozitroni (PET) și bronhoscopie	• Principalul obiectiv al îngrijirii paliative este ameliorarea durerii și a dispneei • Pleurodeza sau pleurectomia, pentru efuziunile pleurale, și ameliorarea dispneei • Terapia durerii cu opioide și, uneori, cu radioterapie • Chimioterapia pentru reducerea tumorii și ameliorarea simptomelor (nu are un rol bine definit) • Tratamentul chirurgical: mortalitate mare postoperatorie, nu crește supraviețuirea • Studii clinice ale terapiilor experimentale

poate identifica, de asemenea, neoplasmul primar ce poate apărea ca un nodul pulmonar (cancer pulmonar), tumoră de sân (cancer mamar), masă mediastinală (timom), limfadenopatie extinsă cu un infiltrat pulmonar (limfom), sau masă pleurală (evidențiind locul adecvat pentru biopsie).[37]

Pacienții fără diagnostic precis al revărsatului pleural au indicație de toracoscopie video-asistată, urmată de biopsie pleurală. Procedura necesită anestezie generală și pneumotorax indus, care poate fi dificil de tolerat de către pacienții cu insuficiență pulmonară. Datorită morbidității crescute a acestei metode invazive, se va recurge la ea numai după excluderea altor etiologii.

Managementul terapeutic este paliativ și presupune intervenții care au drept scop scăderea volumului de lichid intrapleural și ameliorarea simptomelor asociate. După o toracocenteză inițială, lichidul pleural și simptomele asociate reapar la 98-100% dintre pacienți în decurs de 30 de zile. Prin urmare, toracocentezele repetate au beneficii limitate pe termen lung și ar trebui să fie efectuate numai pacienților cu supraviețuire redusă, care nu tolerează pleurodeza sau drenajul prin cateter, sau când revărsatul se reface lent.[38] Atunci când intervalul dintre toracocenteze este mic, este necesar a se efectua adeziunea pleurală, cu obliterarea spațiului pleural, împiedicând astfel refacerea lichidului. După evacuarea completă a lichidului pleural cu ajutorul tubului de dren, se efectuează pleurodeza chimică prin introducerea în spațiul pleural a diferiților agenți sclerozanți. Dintre aceștia, cea mai utilizată este tetraciclina, datorită toxicității reduse, comparativ cu celelalte preparate: bleomicina, azot muștar, quinacrina, tiotepa, doxiciclina. O metodă simplă, rapidă și eficientă de pleurodeză constă în introducerea talcului sub formă de aerosoli în spațiul pleural.[7]

Unii pacienți nu necesită pleurodeză, deoarece tumora primară poate răspunde la chimio- și/sau radioterapie: limfomul, cancerul de sân, cancerul pulmonar cu celule mici, neoplasmele cu celule germinale și cancerele de prostată, ovar și tiroidă. Astfel de pacienți beneficiază de o toracocenteză inițială, pentru ameliorarea simptomelor, și de urmărire atentă, pentru a monitoriza răspunsul la terapia cancerului.[35]

2.2. Pleureziile neoplazice primitive

Mezoteliomul malign reprezintă o neoplazie rară, pentru care s-a dovedit în mod cert relația dintre expunerea la azbest și apariția bolii (cu o perioadă de latență de aproximativ 20-40 de ani), sexul masculin fiind afectat în mod special (raportul F/M fiind de 1/4). Din punct de vedere morfopatologic, ambele foițe pleurale sunt îngroșate, nodulare, determinând retracția marcată a hemitoracelui respectiv.[12]

Clinic, se caracterizează prin revărsat pleural ce se reface rapid, durere toracică, dispnee, urmate de tuse, febră, scădere ponderală, posibil hipocratism digital, osteoartropatie. Invazia peretelui toracic și a altor structuri adiacente poate provoca durere severă, resimțită în etajul abdominal superior sau în umărul homolateral (invazia diafragmului), disfonie (compresiunea nervului laringeu inferior, recurent), disfagie, sindromul Horner (enoftalmie, mioză, ptoză palpebrală, cauzate de lezarea plexului simpatic cervical) sau ascită.[39] Efuziunile pleurale sunt evidențiate în 95% din cazuri, clasic fiind unilaterale, hemoragice și masive.

3. Pleurezia tuberculoasă

Pleurezia tuberculoasă este acumularea de lichid intrapleural ca rezultat al localizării la acest nivel a leziunilor specifice tuberculoase și constituie cea mai frecventă diseminare a tuberculozei la nivelul seroaselor.[12] Reprezintă o etiologie încă frecvent întâlnită în condițiile epidemiologice din țara noastră. La nivel global, incidența revărsatelor TB este mai mare la pacienții mai tineri, ca expresie a primoinfecției, în zonele non-endemice însă, pacienții diagnosticați tind să fie mai în vârstă, mecanismul apariției constituindu-l reactivarea bolii.[40]

Calea de pătrundere a germenilor la nivelulul pleurei poate fi hematogenă, limfatică, prin contaminare de vecinătate de la un focar subpleural, sau deversarea de conținut cazeos intrapleural. Prezența bacililor tuberculoși la nivel pleural determină formarea epanșamentului pleural doar dacă la nivelul pleurei s-a instalat hipersensibilitatea.

Pleurezia tuberculoasă se prezintă de obicei ca o afecțiune acută, în 30% din cazuri debutul poate fi insidios, mai ales la pacienții cu vârste mai înaintate.

Manifestările clinice sunt:

1. durere pleuritică unilaterală (~75%), cu tendința de a diminua pe măsură ce revărsatul crește;
2. tuse seacă (~70%), se exacerbează cu modificarea poziției;
3. febră care poate atinge 39-40 °C (~85%), apoi scade progresiv după două-trei săptămâni;
4. transpirații nocturne (~50%) și scădere în greutate (25-85%);
5. dispnee (~50%) , direct proporțională cu volumul revărsatului.

O mică parte din pacienți are doar simptome ușoare. Persoanele imunodeprimate tind să se prezinte mai frecvent cu TB diseminată, limfadenopatie și hepatosplenomegalie, o durată mai lungă a bolii și manifestări sistemice mai acentuate. De reținut este faptul că istoria naturală a majorității efuziunilor tuberculoase este rezoluția spontană în decurs de 2-4 luni.[40] Însă riscul de a face tuberculoză pulmonară, în cazul în care pleurezia nu a fost corect tratată, este de aproximativ 25-50%, după un interval de 3-5 ani.[12]

Semnele fizice sunt caracteristice sindromului lichidian.

Examene de laborator:

1. Este prezent un sindrom inflamator nespecific, hemograma evidențiază leucocitoză moderată, cu neutrofilie la debutul bolii, care este înlocuită în convalescență de limfocitoză și monocitoză, anemie normocromă, normocitară;
2. IDR pozitivă la tuberculină, sau pozitivare după 4-6 săptămâni de tratament antituberculos;
3. Lichidul pleural are caracter de exsudat, pH-ul este 7-7,3 (un pH peste 7,4 exclude diagnosticul de tuberculoză pleurală), are raportul lizozim din lichid/lizozim din ser >2 și o enzimă caracteristică, numită adenozin-dezaminaza (reacția ADA), examenul citologic se caracterizează inițial prin neutrofile crescute și ulterior limfocite crescute, celulele mezoteliale sunt sub 1%;
4. Se poate determina antigenul micobacteriei din lichidul pleural prin tehnica ELISA sau prin reacția polimerazei în lanț (PCR);
5. Evidențierea bacilului Koch în lichidul pleural pe frotiul colorat Ziehl-Nielsen este posibilă în sub 1% din cazuri, izolarea bacilului nu poate fi obținută decât prin culturi sau inoculări la cobai; culturile izolate sunt pozitive numai în 20-25% din cazuri;
6. Biopsia pleurei parietale evidențiază țesut granulomatos bacilar, în proporție de 80% din cazuri; ea se efectuează atunci când diagnosticul nu este clar.[7,12]

Diagnosticul etiologic de tuberculoză se stabilește în 90% din cazuri combinând examenul lichidului pleural și biopsia pleurală (examenul citologic și culturile).

Evoluție și complicații: în general, lichidul se resoarbe spontan din săptămâna a treia și bolnavul este în perioada de convalescență, caracterizată de variabilitate termică. Pleurezia se vindecă, dar în lipsa tratamentului susținut, bolnavul rămâne amenințat de evoluția ulterioară a bolii tuberculoase.

Tratamentul folosit în tratamentul pleureziei bacilare (la pacienții care nu au primit tratament antituberculos anterior, nu au fost contacți cu pacienți cu tuberculoză rezistentă și nu provin dintr-o zonă în care tuberculoza rezistentă este frecventă) este următorul: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol, streptomicină. Schema terapeutică cuprinde trei sau patru tuberculostatice, în doze zilnice, administrate dimineața, timp de opt săptămâni, urmate de folosirea izoniazidei și a rifampicinei, timp de 16 săptămâni.[7]

4. Pleureziile din bolile de colagen

Bolile autoimune au o contribuție limitată la incidența pleureziilor. Artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic dau mai frecvent afectare inflamatorie pleurală, în aproximativ 5-20%, respectiv, 17-60% din cazuri. În schimb, implicarea pleurală în scleroza sistemică, boala mixtă a țesutului conjunctiv, spondilita anchilozantă, polimiozită și dermatomiozită este foarte rară.[41]

4.1. Artrita reumatoidă

Boala pleurală asociată artritei reumatoide este mai frecvent întâlnită la bărbații cu vârsta de peste 50 e ani, apare în general după mai mulți ani de evoluție a bolii de bază, nu se corelează cu severitatea manifestărilor articulare, ci cu titrul înalt de factor reumatoid și prezența nodulilor reumatoizi subcutanați. Doar în aproximativ 5% dintre cazuri, pleurezia poate precede poliartrita, situație în care diagnosticul etiologic este dificil de stabilit.

Revărsatul pleural este exsudat, de regulă de volum mic sau mediu și în 70% din cazuri unilateral, pe partea stângă. Macroscopic, fluidul pleural este serocitrin, uneori chiliform (cantitate mare de colestrol).[42]

Tipic, glicopleuria este foarte scăzută (sub 40 mg/dl), pH-ul scăzut sub 7,20, complementul scăzut și factorul reumatoid peste 1:320 în lichidul pleural.[12] Biopsia pleurală poate fi patognomonică, evidențiind nodulul pleural reumatoid, însă puncția pleurală se practică rar, în caz de dispnee sau de durere toracică; rareori, pleurezia reumatoidă determină sechele pleurale care necesită decorticare. Glucocorticosteroizii administrați oral sau intrapleural sunt utilizați în cazul revărsatelor pleurale persistente, evacuarea completă a lichidului fiind obligatorie, pentru a preveni pahipleurita extensivă și fibrotoraxul.[12]

4.2. Lupusul eritematos sistemic

Revărsatul pleural apare la aproximativ 17-60% din pacienții cu LES și reprezintă cea mai frecventă manifestare pulmonară a bolii. Apare mai frecvent la pacienții cu vârstă mijlocie. Pleurezia în lupus poate fi asimptomatică și face mai dificilă estimarea incidenței reale.[43] Durerea toracică de tip pleuritic este un simptom frecvent și se poate asocia cu dispnee, tahicardie, tuse și febră.

Pleurezia poate să apară și în lupusul indus medicamentos (hidralazina, procainamida, izoniazida, fenitoina, clorpromazina).

Revărsatul pleural este obicei bilateral, recidivant, redus cantitativ, uneori fiind o manifestare de debut a bolii. Atunci când apare un revărsat pleural la o femeie tânără cu VSH mare trebuie suspectat LES. Lichidul pleural și biopsia pleurală nu au trăsături distinctive față de alte exsudate, cu excepția celulelor lupice, care pot fi prezente în lichidul pleural. Probele imunologice serologice (FAN, anticorpii anti-ADNdc) sunt pozitive. Dacă pacientul prezintă sindrom nefrotic, revărsatul pleural poate fi transsudat.[43]

Diagnosticul pozitiv se face pe seama datelor clinico-biologice (prezența criteriilor de LES), pe examenul lichidului pleural și excluderea altor etiologii care pot fi asociate cu corticoterapia sistemică prelungită (tuberculoza, pneumoniile). Tratamentul este cel al bolii lupice, glucocorticosteroizii fiind medicația de elecție; evoluția este favorabilă, fără sechele pleurale.[44]

5. Pleurezia secundară infarctului pulmonar

Revărsatul pleural se întâlnește frecvent în infarctul pulmonar, în 75% din cazuri lichidul este exsudat. Mecanismele prin care TEP generează acumularea de lichid pleural nu sunt clar elucidate, posibil ca atunci când acumularea lichidului se datorează creșterii presiunii în circulația pulmonară, lichidul să fie transsudat. Când lichidul este generat de creșterea permeabilității capilare, secundară ischemiei, lichidul este exsudat. [12]

Clinic, pot fi prezente condițiile favorizante emboliei pulmonare, durerea pleuritică cu debut brusc însoțește frecvent pleurezia, expectorația poate fi hemoptoică, iar auscultatoriu se percep frecături pleurale. Pleurezia este de obicei mică sau moderată și autolimitată, unilaterală. Uneori, revărsatul pleural este singura manifestare radiologică a infarctului pulmonar, însă dispneea este disproporționat de mare față de volumul revărsatului.

Lichidul pleural este sangvinolent sau serocitrin. Rareori este necesară aspirația lichidului pleural, excepție făcând stenoza mitrală sau insuficiența cardiacă severă, când revărsatul pleural este persistent sau recurent.[7]

Tratamentul pleureziei este cel al emboliei pulmonare, prezența lichidului hemoragic nu contraindică medicația anticoagulantă sau trombolitică.

6. Pleurezia fibrinoasă (uscată)

Mialgia epidemică (boala Bornholm) este o afecțiune determinată de virusul Coxsackie A, B, echovirus, care uneori se asociază cu pleurezie uscată sau cu revărsate pleurale mici.[45]

Perioada de incubație este de 3-5 zile, debutul bolii se caracterizează prin apariția bruscă a durerii toracice însoțite de febră, simptome respiratorii (coriză sau dureri faringiene), tusea fiind întâlnită rareori. Durerea clasică de tip pleuritic apare la nivelul toracelui sau al abdomenului superior și se accentuează la mișcările respiratorii și la mobilizare. Atunci când inflamația interesează pleura diafragmatică, durerea iradiază în umărul de aceeași parte. La copii, alături de simptomele respiratorii, se însoțește de manifestări neurologice, uneori convulsii; uneori se poate asocia cu miocardită.[46] Paraclinic, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este ușor crescută, fiind singura modificare biologică. Examenul radiologic pulmonar poate fi normal sau se poate observa obliterarea unghiului costo-frenic posterior. Afecțiunea evoluează aproximativ o săptămână, după care durerea toracică scade rapid în intensitate. Diagnosticul etiologic se stabilește prin izolarea virusului din lavajul faringian sau din scaun, ori prin teste imunologice indirecte, care evidențiază anticorpii antivirali.[7]

Chilotoraxul

Chilotoraxul reprezintă acumularea limfei în cavitatea pleurală, ca urmare a afectării canalului toracic sau a colateralelor sale. Anatomic, canalul toracic colectează limfa din regiunea subdiafragmatică și din partea stângă supradiafragmatică. Canalul limfatic drept primește limfa din jumătatea dreaptă a capului și gâtului, iar trunchiul bronho-mediastinal drept colectează limfa din jumătatea dreaptă a toracelui.[7]

Etiologia chilotoraxului este variată și presupune:

1. cauze obstructive: limfoame (în special non-Hodgkin), metastaze ganglionare mediastinale, tuberculoza, tromboza venei subclaviculare stângi;
2. traumatisme: hiperextensia bruscă a coloanei toracice, fracturi vertebrale, costale, sau iatrogen, în urma operațiilor intratoracice (chirurgie cardiovasculară, toracică);
3. cauze congenitale: malformații ale canalului toracic.[47]

De obicei, există o perioadă de latență de 7-10 zile între ruptura canalului toracic și acumularea chilotoraxului. Leziunile canalului toracic deasupra vertebrei

T5 determină chilotorax drept, afectarea sub acest nivel determină epanșament pleural stâng. După aspirare, lichidul pleural se reface rapid, necesitând toracocenteze repetate, având drept consecințe hipoproteinemia și limfopenia, carențe de lipide, vitamine liposolubile, electroliți, pacienții devin emaciați, iar dacă fistula nu se vindecă, decedează.[47]

Diagnosticul se stabilește după caracteristicile revărsatului pleural: macroscopic este alb-lăptos, analiza biochimică a lichidului pleural arată un nivel crescut al trigliceridelor, de obicei peste 110 mg/dl, valori scăzute ale colesterolului. Chilotoraxul trebuie diferențiat de exsudatele opalescente, întâlnite în revărsatele pleurale vechi din tuberculoză, secundare carcinomului sau sindromului nefrotic. Aceste lichide se numesc chiliforme, conțin granule de grăsime provenite din celulele degradate ale revărsatelor pleurale cronice.[7]

Pacienții cu chilotorax fără traumatisme în antecedente vor efectua tomografia computerizată, pentru a explora ganglionii mediastinali și limfangiografia, pentru a depista malformații ale căilor limfatice.

Tratamentul chilotoraxului presupune identificarea cauzei. În cazul traumatismelor însoțite de rupturi ale canalului toracic, este posibilă închiderea spontană a fistulei și, de aceea, este indicat un tratament conservator: alimentație parenterală sau dietă săracă în grăsimi, cu substituția orală a grăsimilor cu trigliceridele cu lanț mediu, care sunt absorbite direct în circulația portă. Aspirarea lichidului pleural trebuie efectuată în cantități mici, de necesitate, din cauza riscului de malnutriție și imunodepresie. Dacă tratamentul conservator nu este eficient, este necesară ligatura chirurgicală a canalului toracic.[48] În chilotoraxul secundar neoplasmelor, tratamentul se adresează tumorii primare.

Hemotoraxul

Când la puncția toracică se extrage lichid pleural hemoragic, este obligatorie efectuarea hematocritului din lichid: dacă hematocritul lichidului hemoragic pleural depășește 50% din cel al sângelui periferic, este vorba despre hemotorax.

Cauzele hemotoraxului sunt reprezentate de traumatisme (leziuni diafragmatice, mediastinale, pulmonare, pleurale, ale peretelui toracic și abdominale), neoplazii, coagulopatii, patologii vasculare sau infecțioase. Hemotoraxul situat în partea stângă, însoțit de lărgirea mediastinului, indică ruptură de aortă.

Sângele din pleură nu coagulează și, dacă este în cantitate mică, poate fi resorbit de limfatice. Hemotoraxul se tratează prin introducerea intrapleurală a unui tub de dren ce permite și cuantificarea sângerării. Dacă hemoragia pleurală depășește 200 ml/oră, este indicată toracotomia, pentru sutura chirurgicală a vasului lezat.[7]

PNEUMOTORAXUL

Definiție

Pneumotoraxul reprezintă acumularea de aer în cavitatea pleurală, urmată de colabarea parțială sau totală a plămânului.[12] Sunt descrise trei condiții etiologice: spontan (primar sau secundar), posttraumatic sau iatrogen. Pneumotoraxul spontan primar (idiopatic) apare la persoanele fără boală pulmonară evidentă clinic; pneumotoraxul spontan secundar este o complicație a unei boli pulmonare preexistente (BPOC, infecții, neoplazii etc.). Pneumotoraxul iatrogen rezultă dintr-o complicație a unei intervenții diagnostice sau terapeutice (aspirația cu ac transtoracic – de obicei pentru biopsii, cateterizarea venoasă centrală). Pneumotoraxul posttraumatic este cauzat de traumatisme penetrante sau nepenetrante ale toracelui, însoțite de soluții de continuitate la nivelul peretelui toracic, al arborelui traheobronșic, plămânului sau esofagului.[49]

Date epidemiologice

Pneumotoraxul spontan primar apare în principal la tinerii de 20-30 de ani. Incidența în SUA este de 7 la 100 000 de bărbați/an și de 1 la 100 000 de femei/an. Există un tip constituțional caracteristic: tineri înalți și slabi, frecvent fumători.

Pneumotoraxul spontan secundar este întâlnit mai frecvent la pacienții cu vârsta cuprinsă între 60 și 65 de ani. Incidența este de 6,3 la 100 000 de bărbați, respectiv, două cazuri la 100 000 de femei. BPOC are o incidență de 26 de cazuri la 100 000 de pacienți. [50]

Pneumotoraxul iatrogen apare mai frecvent decât pneumotoraxul spontan, incidența crește pe măsură ce procedurile de terapie intensivă avansează și este de aproximativ 5 la 10 000 de internări în spital.[51]

Etiopatogenie

Deși pacienții cu pneumotorax spontan primar nu au o boală pulmonară evidentă clinic, bulele subpleurale sunt identificate la 76-100% dintre aceștia în timpul chirurgiei toracoscopice și la aproape toți pacienții în timpul toracotomiei. Mecanismul de formare a bulelor rămâne speculativ. O explicație plauzibilă ar fi aceea că fibrele elastice din plămân sunt degradate de afluxul de neutrofile și macrofage declanşat de fumat.[49] Fiziologic, la nivelul cavităţii pleurale, presiunea este negativă, cu un gradient ce scade de la vârf spre bază, ceea ce explică distensia mai mare a alveolelor apical şi tendinţa de formare a bulelor.

În cazul pneumotoraxului spontan secundar, când presiunea alveolară depăşeşte presiunea din interstiţiul plămânului (de exemplu, la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi inflamaţie a căilor respiratorii, după efortul de tuse), alvelolele se rup şi aerul se deplasează în interstiţiu, apoi de-a lungul mănunchiului bronhovascular, până la hilul pulmonar, rezultând pneumomediastinul; dacă ruptura are loc la hil, aerul se mişcă prin pleura parietală mediastinală în spaţiul pleural, generând pneumotorax. Un mecanism alternativ pentru pneumotoraxul spontan secundar ar putea fi deplasarea aerului din alveolele rupte direct în spaţiul pleural, ca urmare a necrozei interstiţiului, aşa cum se întâmplă în pneumonia cu *P. carinii*.[49]

Din cauza diferenţei de presiune dintre cea atmosferică, intrapulmonară şi cea pleurală (primele două pozitive, a treia negativă), orice soluţie de continuitate la nivelul pleurei determină pătrunderea aerului intrapleural, urmată de colabarea plămânului, cu apariţia hipoxemiei prin hipoventilaţie alveolară şi tulburarea echilibrului ventilaţie/perfuzie.[12]

Sursa aerului poate fi din plămân, ca urmare a unei leziuni a pleurei viscerale, din esofag (ruptură de diferite cauze) sau din aerul atmosferic, prin soluţie de continuitate la nivelul toracelui. Pneumotoraxul poate fi deschis (când aerul se deplasează liber în interiorul şi exteriorul spaţiului pleural în cursul respiraţiei), închis (aerul nu se deplasează din spaţiul pleural), valvular (aerul pătrunde în spaţiul pleural în inspiraţie, fără să-l părăsească în expiraţie). O formă complicată a acestui ultim tip îl constituie pneumotoraxul în tensiune, în care aerul acumulat progresiv deplasează mediastinul, împiedică întoarcerea venoasă, determină reducerea debitului cardiac, cu apariţia hipotensiunii până la colaps.[7]

Tabloul clinic

Manifestările clinice depind de mărimea pneumotoraxului şi de starea funcţională respiratorie preexistentă. Antecedentele de pneumotorax sunt importante, deoarece recurenţa este întâlnită în 15-40% din cazuri. Debutul este brusc, cu durere de tip pleuritic, unilaterală, şi dispnee, uneori tuse seacă. În pneumotoraxul spontan, secundar, dispneea este mai severă, din cauza rezervei pulmonare subiacente scăzute. În pneumotoraxul în tensiune, pacientul prezintă anxietate marcată, dispnee severă şi detresă respiratorie, puls periferic slab şi rapid, hipotensiune arterială şi şoc. Uneori, în pneumotoraxul posttraumatic poate fi observat emfizemul subcutanat.[52]

Examenul clinic evidenţiază hipomotilitate, hipersonoritate la percuţie, abolirea/diminuarea murmurului vezicular la nivelul hemitoracelui implicat; poate fi prezentă frecătura pleurală. Tahicardia este un semn constant. În pneumotoraxul în tensiune, hemitoracele interesat este destins, mediastinul este deplasat, pacientul este tahicardic, tahipneic şi prezintă hipotensiune.

Principalele afecţiuni asociate cu pneumotoraxul spontan secundar sunt:

1. Bronhopneumopatia cronică obstructivă prin ruperea bulelor de emfizem;
2. Astmul bronşic în timpul crizei severe;
3. Fibroza pulmonară avansată;
4. Pneumonia stafilococică, pneumonia cu *Pneumocystis carini*;
5. Abcesele pulmonare, prin necroza parenchimului pulmonar şi apariţia piopneumotoraxului;
6. Neoplasmul pulmonar;
7. Afecţiuni congenitale ale ţesutului conjunctiv (sindromul Marfan, Ehler-Danlos).[7]

Investigaţii paraclinice

Examenul radiologic evidenţiază o zonă hipertransparentă, fără desen bronhovascular, situată între plămân şi torace. Plămânul colabat apare opac, împins spre hil, uneori delimitat de pleura viscerală vizibilă radiologic, în contrast cu claritatea excesivă din vecinătate.[7]

Tomografia computerizată este utilizată pe scară largă, pentru a evalua posibilitatea existenţei unei boli pulmonare asociate, ca urmare a superiorităţii detectării detaliilor parenchimului pulmonar şi pleurei.

Puncţia toracică pune diagnosticul de certitudine, prin evacuarea aerului din cavitatea pleurală, în absenţa oricăror investigaţii specifice, la un pacient cu simptomatologie specifică.

Pneumotoraxul masiv, în special cel localizat în partea stângă, determină modificări pe ECG prin interpoziţia aerului între inimă şi electrozi, sau prin schimbarea poziţiei cordului: deviaţie axială dreaptă, scăderea amplitudinii complexului QRS, inversarea undei T.[7]

Diagnosticul pozitiv

Se stabileşte ţinând cont de datele obţinute din anamneză, examenul clinic şi probele paraclinice, în special cele imagistice.

Diagnosticul diferențial

Se face cu:

1. Afecțiunile pulmonare care se manifestă cu dispnee și durere toracică (pneumonia, embolia pulmonară);
2. Patologia cardiacă (disecție de aortă, infarct miocardic, edem pulmonar acut, pericardită acută)
3. Afecțiunile care se manifestă cu durere în etajul abdominal superior (spasm esofagian, ulcer peptic, pancreatită acută, colică biliară).

Tratament

Managementul depinde de mărimea pneumotoraxului, de severitatea simptomelor, dacă pneumotoraxul este primar/secundar, și vizează evacuarea aerului, cu reducerea presiunii asupra plămânilor, dar și prevenirea recurențelor.

În cazul pneumotoraxului spontan primar mic (care implică <15% din hemitorace), asimptomatic, pacientul este ținut sub observație, în repaus, atitudine urmată frecvent de vindecarea spontană; administrarea de O_2 100% grăbește resorbția aerului din cavitatea pleurală.[53]

Dacă pacientul este simptomatic, se efectuează aspirație cu ac sau toracostomie cu tub de dren. Pneumotoraxul spontan primar care implică ≥15% din hemitorace sau pneumotoraxul agravat progresiv poate fi drenat prin aspirație simplă cu un cateter. Dacă aspirația prin cateter nu determină reexpansionarea plămânului, cateterul poate fi atașat la o supapă Heimlich unidirecțională.

Tratamentul chirurgical se recomandă în următoarele situații:

1. Pierderi de aer care persistă la 5-7 zile după efectuarea pleurotomiei;
2. Pneumotorax recurent;
3. Primul pneumotorax la piloți, scafandri;
4. Pneumotorax pe plămân unic;
5. Boli chirurgicale pulmonare coexistente;
6. Pneumotorax cronic;
7. Pneumotorax bilateral.

Intervențiile chirurgicale pot fi practicate fie clasic, prin toracotomie sau sternotomie (în pneumotoraxul bilateral), fie prin tehnici minim-invazive (chirurgie toracoscopică/video-asistată). Obiectivele intervenției chirurgicale sunt: excizia bulelor responsabile de apariția pneumotoraxului (scade rata de recurență a pneumotoraxului la <5%), efectuarea pleurodezei chimice (în cazul recidivelor numeroase), realizarea unei simfize pleurale definitive prin abraziune pleurală, sau, uneori, efectuarea pleurectomiei parietale pentru prevenirea recidivelor ori la pacienții cu emfizem pulmonar avansat.[54]

Evoluție. Complicații

Pneumotoraxul de mici dimensiuni poate evolua spre vindecare spontană, prin resorbția aerului și expansiunea pulmonară.

Complicațiile pneumotoraxului:

1. Cronicizarea (pneumotoraxul care se menține peste trei săptămâni, în ciuda tratamentului aplicat);
2. Pneumotoraxul hipertensiv (urgență medico-chirurgicală, simptomatologia este severă, semnele și simptomele au fost detaliate mai sus, tratamentul constă în drenajul pleural de urgență, înaintea instalării colapsului);
3. Insuficiența respiratorie hipoxemică;
4. Edemul pulmonar de reexpansiune (edem pulmonar unilateral, care se observă după reumflarea plămânului, poate apărea în plămânul opus);
5. Stopul respirator sau cardiac;
6. Hemotoraxul (apare în 5% din cazuri și se produce prin ruperea aderențelor laxe dintre pleura viscerală și parietală, în momentul colapsului pulmonar; rareori este atât de sever, încât să impună hemostaza chirurgicală de urgență, reexpansionarea plămânului favorizează hemostaza);
7. Pneumomediastinul (difuziunea aerului de-a lungul tecilor peribronhovasculare; trebuie diferențiat de cel apărut prin rupturi traheobronșice sau esofagiene);
8. Revărsatul lichidian (în 20% din cazuri: este determinat de cronicizarea pneumotoraxului, care devine hidropneumotorax);
9. Fistula bronhopulmonară;
10. Recidiva (apare în primii doi ani, în aproximativ 25% din cazuri).[12]

Prognostic

Pneumotoraxul spontan are o rată de recurență de aproape 20 până la 60% în următorii trei ani după episodul inițial.[55]

Bibliografie

1. Paramothayan S. Essential Respiratory Medicine. Wiley Blackwell 2019. ISBN 978-1-118-61834-9.
2. Diaz-Guzman E, Dweik RA. Diagnosis and management of pleural effusions: A practical approach. *Comprehensive Therapy.* 2007; vol. 33. https://doi.org/10.1007/s12019-007-8016-5.
3. Boron WF, David PN, Myers I, Scarpa Chairman A, Boulpaep EL. Medical Physiology. Elsevier 2023. ISBN 9781455743773.
4. Botana Rial M, Perez Palares J, Viedma EC, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Update 2022. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(1):27–35.
5. Light RW. Pleural effusions. *Medical Clinics of North America.* 2011;95(6):1055-70.
6. Boka K. Pleural effusion clinical presentation. Disponibil la https://emedicine.medscape.com/article/299959-clinical?form=fpf
7. Andronescu D, Fierbinteanu Braticevici C. Bolile aparatului respirator. Editura Universitară „Carol Davila", București. 2000. ISBN 973-8047-07-2.
8. Lee YCG, Noppen M, Light RW. Pleural effusions: pleural fluid, transudate and exudate. In *Encyclopedia of Respiratory Medicine, Four-Volume Set.* 2006. doi:10.1016/B0-12-370879-6/00306-9.
9. D'Agostino HP, Edens MA. Physiology, Pleural Fluid. Stat Pearls. 2019.
10. Jany B,Welte T. Pleural effusion in adults – Etiology, diagnosis, and treatment. *Deutsches Arzteblatt International.* 2019;116(21):377-386.
11. Walter JM, Matthay MA, Gillespie CT, Corbridge T. Acute hypoxemic respiratory failure after large-volume thoracentesis mechanisms of pleural fluid formation and reexpansion pulmonary edema. *Annals of the American Thoracic Society.* 2016;13(3):438-43.
12. Bogdan MA. Pneumologie. Editura Universitară „Carol Davila", București. 2008.
13. Bruckner II. Semiologie medicală. Editura Medicală. 2002. ISBN 978-973-39-0628-5.
14. Hooper C, Lee YCG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010; 65(Suppl 2):ii4-17.
15. Diacon AH, Brutsche MH, Solèr M. Accuracy of pleural puncture sites: A prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest.* 2003;123(2):436-41.
16. Aboudara M, Maldonado F. Update in the management of pleural effusions. *Medical Clinics of North America.* 2019;103(3):475-485.
17. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *American Journal of Medicine.* 2001;110(9):681-6.
18. Light RW. Use of pleural fluid N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic Peptide in diagnosing pleural effusion due to congestive heart failure. *Chest.* 2009;136(3):656-658.
19. Burgess LJ. Biochemical analysis of pleural, peritoneal and pericardial effusions. *Clinica Chimica Acta.* 2004;343(1-2):61-84.
20. Welch H, Bintcliffe OJ, Clive AO, Maskell NA. Pleural disease in respiratory medicine. *Medicine (United Kingdom).* 2020;48(4):279-287.
21. Onkologie L. Leitlinien programm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. *AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL*, 2019.
22. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax.* 2011; 66(8):658-62.
23. Porcel JM,Light RW. Pleural fluid analysis. *Clin Chest Med.* 2021;42(4):599-609.
24. Porcel JM. Pleural effusionsfrom congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(6):689-97.
25. Eid A, Keddissi JI, Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions. *Chest.* 1999;115(4):1066-9.
26. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax: Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(3):135-142.
27. Lv Y, Han G, Fan D. Hepatic hydrothorax. *Annals of Hepatology.* 2018:17(1):33-46.
28. Gangwani MK, Mahmood SB, Hasan F, Khan JA. Constrictive pericarditis presenting as bilateral pleural effusion: a report of two cases. *Cureus.* 2018;10(4):e2451.
29. Light R. Pleural effusion. *MSD Manual Professional Version, last review/revision* Jan 2021.
30. Limsukon A, Kamangar N. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis. Disponibil la https://emedicine.medscape.com/article/298485-overview?form=fpf

31. Shebl E, Paul M. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis. *StatPearls* 2022. Disponibil la https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534297/
32. Tsang KY, Leung WS, Chan VL, Lin AWL, Chu CM. Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis: Microbiology and predictors of adverse outcomes. *Hong Kong Medical Journal.* 2007;13(3):178-86.
33. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: An evidence-based guideline. *Chest.* 2000;118(4):1158-71.
34. Rice TW, Rodriguez RM, Barnette R,Light RW. Prevalence and characteristics of pleural effusions in superior vena cava syndrome. *Respirology.* 2006;11(3):299-305.
35. Heffner JE. Diagnosisand management of malignant pleural effusions. *Respirology.* 2007;13(1):5-20.
36. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: From bench to bedside. *European Respiratory Review.* 2016;25(140):189-98.
37. Qureshi NR, Gleeson FV. Imaging of pleural disease. *Clinics in Chest Medicine.* 2006;27(2):193-213.
38. Medford ARL, Pepperell JCT. Management of spontaneous pneumothorax compared to British Thoracic Society (BTS) 2003 guidelines: A district general hospital audit. *Primary Care Respiratory Journal.* 2007;16(5):291-8.
39. Lara AR. Mesotelioma. *MSD Manual.* 2020.
40. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology.* 2019;24(10):962-971.
41. Yao X, Abd Hamid M, Sundaralingam A, et al. Clinical perspective and practices on pleural effusions in chronic systemic inflammatory diseases. *Breathe.* 2020;16:200203.
42. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(6):368-78.
43. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000;55:159-166.
44. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouvelekis A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration.* 2008;75(4):361-371.
45. Tagarakis GI, Karangelis D, Tsolaki F, et al. Bornholm disease – a pediatric clinical entity that can alert a thoracic surgeon. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(4):242.
46. Lal A, Akhtar J, Isaac S, et al. Unusual cause of chest pain, Bornholm disease, a forgotten entity; case report and review of literature. *Respir Med Case Rep.* 2018;25:270-273.
47. Adams SD. Chylothorax. *Medscape.* Disponibil la https://emedicine.medscape.com/article/172527-overview?form=fpf
48. Bender B, Murthy V, Chamberlain RS. The changing management of chylothorax in the modern era. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2016;49(1):18-24.
49. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(12):868-74.
50. Melton LJ, Hepper NGG, Offord KP. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted county, Minnesota: 1950 to 1974. *American Review of Respiratory Disease.* 1979;120(6):1379-82.
51. Gupta D, Hansell A, Nicholes T, et al. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax.* 2000;55(8):666-71.
52. Daley BJ. Pneumothorax. *Medscape.* Disponibil la https://emedicine.medscape.com/article/424547-overview?form=fpf
53. Wong A, Galiabovitch E, Bhagwat K. Management of primary spontaneous pneumothorax: a review. *ANZ Journal of Surgery.* 2019;89(4):3030-308.
54. Schnell J, Beer M, Eggeling S, et al. Management of spontaneous pneumothorax and post-interventional pneumothorax: German S3 Guideline. *Respiration.* 2019;97(4):370-402.
55. Swierzy M, Helmig M, Ismail M, et al. Pneumothorax. *Zentralblatt für Chirurgie – Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäß chirurgie.* 2014; 139(S 01):S69–S87.

Capitolul 7
Sindroamele mediastinale

Camelia Cristina Diaconu, Victoria-Mădălina Mihăescu, Roxana-Andreea Văduva

Definiție

Mediastinul reprezintă spațiul anatomic situat la nivelul toracelui, ocupat de numeroase organe, nervi, vase sangvine, structuri limfatice si țesuturile înconjurătoare ale acestora. La nivelul mediastinului se regăsesc toate organele toracice, cu excepția plămânilor: cordul și vasele mari, esofagul, traheea, timusul, vasele interne mamare, sistemul venos azygos, ductul toracic, nervul frenic, chemoreceptorii aortici și paraaortici, ganglionii mediastinali și țesut adipos[1].

Mediastinul este delimitat superior de apertura toracică, inferior de diafragm, anterior de stern, posterior de vertebrele toracice și lateral de pleura parietală mediastinală. Din punctde vedere anatomic, acesta este divizat în patru compartimente[1]. Pe baza relației sale cu pericardul fibros, se împarte în:

- Mediastinul superior, localizat superior de pericard și de planul lui Ludwig; conține timusul, traheea, esofagul superior și arcul aortic.
- Mediastinul inferior, localizat inferior de planul lui Ludwig. La rândul său, mediastinul inferior este împărțit în:
  - mediastinul anterior – anterior de pericard și conține ganglioni limfatici și țesut adipos;
  - mediastinul mijlociu – conține pericardul, cordul, aorta, carina, bronhiile principale;
  - mediastinul posterior – posterior de pericard, cuprinde esofagul inferior, aorta descendentă, nervul vag și ductul toracic.

Clasificarea *International Thymic Malignancy Interest Group* (ITMIG), bazată pe examinarea prin tomografie computerizată, divide mediastinul în trei compartimente: prevascular, visceral și paravertebral[2].

Sindroamele mediastinale cuprind un spectru larg de afecțiuni (Tabelul 1), de aceea diagnosticul corect are consecințe prognostice și terapeutice, iar localizarea exactă a leziunilor și managementul interdisciplinar sunt esențiale în practica clinică[3].

TABELUL 1. Cele trei compartimente ale mediastinului (după *Harrison's Principles of Internal Medicine*)

	Mediastinul anterior	Mediastinul mijlociu	Mediastinul posterior
Repere anatomice	Sternul – anterior; Pericardul, aorta și vasele brahiocefalice -posterior	Mediastinul anterior – anterior Mediastinul posterior – posterior	Pericardul și traheea – anterior Coloana vertebrală -posterior
Conținut	Timusul, ganglioni limfatici, arterele și venele mamare interne	Pericardul, inima, aorta ascendentă și arcul aortic transvers, venele cave (superioară și inferioară), arterele și venele brahiocefalice, nervii frenici, traheea, bronhiile principale și ganglionii limfatici adiacenți, arterele și venele pulmonare	Aorta descendentă toracică, esofagul, ductul toracic, venele azygos și hemiazygos, lanțurile simpatice, grupul posterior de ganglioni limfatici mediastinali
Patologii întâlnite	Timom, limfoame, teratoame, mase tiroidiene sau paratiroidiene, tumori mezenchimale, hiperplazii gigante de ganglioni limfatici, hernie prin foramenul Morgagni	Măriri de volum metastatice sau granulomatoase ale ganglionilor limfatici, chisturi pleuro-pericardice, chisturi bronhogene, mase cu origine vasculară	Tumori neurogene, meningocel, meningomielocel, chisturi gastrointestinale, diverticuli esofagieni, hernii prin foramenul Bochdalek, hematopoieză extramedulară

Termenul *sindrom mediastinal* se referă la asocierea de semne și simptome apărute în cadrul unor afecțiuni ale organelor situate în mediastin.

Tabloul clinic

Cel mai frecvent, manifestările clinice apărute în cadrul sindromului mediastinal sunt determinate de compresiunea structurilor învecinate, iar acestea pot fi:

- Manifestări vasculare: sindromul de venă cavă superioară;
- Manifestări nervoase: afectarea nervului frenic, nervului laringeu recurent stâng, plexului brahial, simpaticului dorsal sau cervical, care pot conduce la apariția paraliziei diafragmului, hemilaringelui și a sindromului Claude-Bernard-Horner;
- Manifestări respiratorii – dispnee, wheezing, tuse seacă;
- Manifestări digestive – disfagie.

Sindromul de venă cavă superioară

Vena cavă superioară se formează prin unirea celor două vene brahiocefalice (dreaptă și stângă), traversează partea dreaptă a mediastinului și se varsă în atriul drept. Aceasta colectează sângele venos de la nivelul capului, gâtului, extremităților superioare și toracelui superior[4].

Sindromul de venă cavă superioară este determinat de obstrucția circulației sangvine prin vena cavă superioară. Reprezintă o urgență medicală și cel mai frecvent este întâlnit la pacienții cu afecțiuni localizate la nivelul toracelui. Obstrucția poate fi completă sau incompletă. Sindromul de venă cavă superioară apare la 5-10% dintre pacienții cu tumori maligne localizate în hemitoracele drept[5]. Etiologia malignă a sindromului predomină la pacienții de sex masculin, cu vârste cuprinse între 40 și 60 de ani, dată fiind incidența mai mare a cancerului bronhopulmonar la aceștia, pe când etiologia benignă predomină la pacienții cu vârste între 30 și 40 de ani, fără diferențe între sexe[5].

Mai mult de 80% dintre cazuri sunt determinate de tumorile mediastinale (carcinoamele bronhopulmonare, în special cele microcelulare și limfomul non-Hodgkin cu celule mari)[5]. Etiologia benignă este reprezentată de fibroza mediastinală, anevrismul aortic, vasculitele, fistulele arterio-venoase, tuberculoza, sifilisul, teratoamele, higromul chistic, timoamele, chistul dermoid, mixomul atrial, tromboza cateterului venos central.

Sindromul de venă cavă superioară poate fi asimptomatic, fără manifestări clinice sau cu manifestări clinice minore, care pot fi omise la examenul clinic[6]. Pe măsură ce obstrucția avansează, semnele și simptomele clasice devin mai evidente. Dispneea reprezintă cel mai comun simptom, însă este nespecifică, însoțită de ortopnee, durere toracică, tuse, hemoptizie, sincopă, disfagie, cefalee, amețeală, vedere neclară. Semnele clinice constau în cianoză, circulație colaterală la nivelul toracelui anterior, turgescența venelor jugulare, cu edem facial, al brațelor și al toracelui anterior (edem în pelerină).

Complicațiile sindromului de venă cavă superioară sunt severe și potențial letale:

- edem laringian și cerebral;
- hipotensiune arterială prin scăderea debitului cardiac;
- embolie pulmonară.

Radiografia pulmonară efectuată la pacienții cu sindrom de venă cavă superioară poate evidenția mediastinul lărgit sau o formațiune tumorală localizată în hemitoracele drept.

Tomografia computerizată furnizează informații mai precise despre localizarea și etiologia obstrucției, dacă aceasta este determinată de compresiune extrinsecă sau de tromboză, poate ghida încercările de biopsie prin mediastinoscopie, bronhoscopie sau aspirația percutanată cu ac fin și oferă informații suplimentare despre organele intratoracice. În anumite cazuri, poate fi utilizată tomografia cu emisie de pozitroni (PET).

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) pare a fi promițătoare, dar nu a fost investigată suficient în acest scop. Avantajele acestei investigații sunt permiterea vizualizării directe a fluxului sangvin, furnizarea de imagini în diferite planuri de vizualizare și faptul că nu necesită substanță de contrast, de aceea este considerată o opțiune alternativă la pacienții cu insuficiență renală și la cei cu alergie la substanța de contrast. Dezavantajele sunt reprezentate de costul ridicat al investigației și de timpul mai lung de scanare.

Venografia este investigația diagnostică cea mai concluzivă, deoarece definește etiologia obstrucției și este importantă dacă este luat în considerare tratamentul chirurgical.

Diagnosticul diferențialal sindromului de venă cavă superioară este complex și dificil de efectuat. Se face cu:

- pneumonia bacteriană, virală și fungică;
- sindromul de detresă respiratorie acută;
- tuberculoza pulmonară;
- boala pulmonară obstructivă cronică acutizată;
- tamponada cardiacă;
- mediastinita;
- anevrismele aortice.

Scopul tratamentului în sindromul de venă cavă superioară constă în ameliorarea simptomatologiei și tratamentul procesului tumoral primar. Pacienții cu simptomatologie clinică beneficiază de ameliorarea simptomelor prin măsuri generale, cum ar fi ridicarea capului și a toracelui și oxigenoterapie[7].

Radioterapia este terapia standard pentru majoritatea pacienților cu sindrom de venă cavă superioară la care diagnosticul histologic nu poate fi stabilit, iar starea clinică se deteriorează[8]. Chimioterapia este opțiunea terapeutică pentru pacienții cu procese tumorale sensibile la chimioterapie[9]. În sindromul de venă cavă superioară determinat de tromboza cateterului venos central, pacienții pot fi tratați cu trombolitice (streptokinază, urokinază sau activatorul tisular al plasminogenului) ori anticoagulante (heparină sau anticoagulante orale)[10]. De asemenea, se indică îndepărtarea cateterului și asocierea cu terapia anticoagulantă, pentru a preveni embolia.

Bypassul chirurgical în cazul pacienților cu sindrom de venă cavă superioară nu are indicații clare. Stentarea, angioplastia percutanată transluminală, tromboliza, fibrinoliza sau combinarea acestora reprezintă principalele terapii endovasculare. Terapia endovasculară este o procedură simplă pentru restabilirea patenței venei cave superioare și ar trebui indicată ca primă linie terapeutică în majoritatea cazurilor și efectuată cât mai repede posibil, dată fiind ameliorarea simptomatică rapidă, în decurs de câteva zile.

Supraviețuirea pacienților cu sindrom de venă cavă superioară depinde de etiologie. La pacienții cu afecțiuni benigne, speranța de viață este neschimbată. În cazul tumorilor maligne intratoracice, speranța de viață este corelată cu tipul histologic al tumorii. Pacienții cu manifestări clinice de tipul edemului cerebral și laringian sunt predispuși la moarte subită. Dintre pacienții cu carcinom bronhopulmonar și limfom tratați prin radioterapie, doar 10%, respectiv 45% au supraviețuit 30 de luni, iar pacienții netratați, 30 de zile[11]. În cazul pacienților care nu au răspuns la tratament, supraviețuirea este similară[11].

Manifestările nervoase

În cadrul sindromului mediastinal, manifestările nervoase sunt reprezentate de afectarea nervului frenic, nervului laringeu recurent, plexului brahial, simpaticului dorsal și cervical și a nervilor pneumogastrici.

1. Afectarea nervului frenic

Nervul frenic își are originea la nivelul plexului cervical, format din nervii C3-C5, și asigură inervația senzorială și motorie a mușchiului diafragmatic, cel mai important mușchi implicat în respirație. Afectarea nervului frenic poate conduce la pareză/paralizie diafragmatică, care poate fi unilaterală sau bilaterală[12].

Frecvența afecțiunii nu este cunoscută. Paralizia de diafragm este mai frecventă la sexul masculin.

Cea mai frecventă cauză a paraliziei unilaterale a diafragmului o reprezintă formațiunile tumorale maligne (cancerul pulmonar sau metastazele pulmonare). Cauzele non-maligne sunt reprezentate de tramatismele cervicale și chirurgicale, herpes zoster, spondiloza cervicală, radiculopatiile cervicale, encefalopatia Hashimoto[13] și neuromielita optică.

Paralizia bilaterală a mușchiului diafragmagm este frecvent determinată de bolile neuronale motorii, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică și sindromul postpoliomielitic. Alte etiologii includ scleroza multiplă, miopatia, distrofia musculară, sindromul Guillain-Barré și neuropatia plexului brahial (sindromul Parsonage-Turner)[14].

Tabloul clinic al afecțiunii depinde de tipul de paralizie, uni- sau bilaterală. La examenul clinic al pacientului se poate obiectiva mișcarea paradoxală a peretelui abdominal, care constă în retracție abdominală în timpul inspirației. În afectarea unilaterală, cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici[15]. Printre manifestările clinice întâlnite se numără scăderea amplitudinii mișcărilor respiratorii, matitate la percuție și abolirea murmurului vezicular bazal la nivelul hemitoracelui implicat. În afectarea bilaterală, se obiectivează semnele mai sus-menționate distribuite la nivelul ambelor hemitorace, însoțite de tahipnee și folosirea mușchilor respiratori accesori.

Gazometria arterială poate evidenția hipoxemie la pacienții cu paralizie bilaterală a diafragmului, dezvoltată prin atelectazie și disfuncție ventilație-perfuzie. Semnul specific pentru paralizia diafragmatică este reprezentat de hipercapnie și acidoză respiratorie. Testele funcționale respiratorii vor evidenția sindrom restrictiv.

Radiografia pulmonară evidențiază hemidiafragm ascensionat și atelectazie. Paralizia unilaterală poate fi diagnosticată pe baza radiografiei toracice, spre deosebire de paralizia bilaterală, care necesită investigații suplimentare.

Tomografia computerizată poate fi utilizată pentru identificarea etiologiei paraliziei diafragmatice, cum ar fi patologia mediastinală sau tumorală.

Imagistica prin rezonanță magnetică se utilizează în cazul patologiei măduvei spinării sau a rădăcinilor nervilor spinali, care poate determina afectare nervoasă.

Ecografia relevă lipsa mișcării diafragmatice în timpul inspirației și mișcări paradoxale anormale, puse în evidență prin testul strănutului. O creștere a diafragmului mai mică de 20% în timpul inspirației este diagnostică pentru paralizia diafragmatică.

Paralizia bilaterală de nerv frenic este cea care pune cel mai des probleme de diagnostic diferențial. Se pot lua în considerare:

- Relaxarea diafragmatică determinată de slăbirea musculaturii, neînsoțită de leziune nervoasă;
- Hipoventilația alveolară cauzată de afectarea cerebrală sau a coloanei vertebrale cervicale;
- Afecțiuni ale neuronilor coarnelor anterioare și ale joncțiunii neuromusculare.

Cele mai multe cazuri de paralizie unilaterală nu necesită tratament. În cazul în care etiologia subiacentă este diagnosticată, aceasta poate fi tratată. Există situații în care, deși cauza nu este identificată, paralizia se rezolvă de la sine într-o perioadă de câteva luni până la un an. Plicatura diafragmatică este o procedură chirurgicală folosită pentru tratamentul paraliziei diafragmatice și poate fi efectuată prin toracotomie, toracoscopie video-asistată (VATS) sau laparoscopie. Scopul acestei proceduri este de a aplatiza cupola diafragmatică, oferindu-i plămânului un volum mai mare pentru expansiune.

Tratamentul paraliziei bilaterale a diafragmului depinde, de asemenea, de etiologia și severitatea paraliziei. Stimularea frenică este utilizată la pacienții cu paralizie respiratorie centrală și leziuni ale măduvei spinării cervicale, ideal la pacienții fără patologie pulmonară subiacentă. Electrozii pot fi implantați intratoracic prin toracotomie, iar cel mai recent, prin VATS. Stimularea diafragmatică le permite pacienților să vorbească și să folosească simțul olfactiv, reduce riscul de infecții respiratorii și elimină dependența de un ventilator mecanic. Sistemele cu presiune negativă pot detemina obstrucția căilor respiratorii superioare, în special dacă mușchii bronhodilatatori sunt slăbiți și nu pot contracara presiunea negativă produsă de ventilator. Cei mai mulți dintre pacienții cu slăbiciune musculară diafragmatică ușoară-moderată reușesc să mențină schimbul de gaze pe parcursul zilei, dar nu și pe parcursul nopții, de aceea ventilația noninvazivă nocturnă poate fi luată înconsiderare la această categorie de pacienți. Alte metode terapeutice sunt reprezentate de traheostomia și ventilația cu presiune pozitivă intermitentă sau permanentă și tehnici de reconstrucție a nervilor.

Cele mai importante complicații ale paraliziei diafragmatice sunt reprezentate de atelectazie, pleurezie și pneumonie. Dispneea, imposibilitatea efectuării exercițiilor fizice, tulburările de somn, hipoventilația nocturnă și hipercapnia sunt complicații care, netratate, pot conduce la insuficiență respiratorie acută și deces[16]. Paralizia unilaterală a diafragmului reprezintă ea însăși o complicație a unei proceduri (de exemplu, bypassul cardiac).

Prognosticul pacienților cu afectare unilaterală a diafragmului este excelent la cei fără patologie pulmonară subiacentă[17]. Aceștia dezvoltă mecanisme compensatorii și cei mai mulți își recuperează funcția respiratorie spontan.

Prognosticul pacienților cu paralizie bilaterală depinde de patologia subiacentă. Funcția diafragmatică poate fi recuperată dacă leziunea nu este permanentă, în timp ce alți pacienți necesită tratamente de lungă durată.

2. Compresiunea nervului recurent - paralizia de hemilaringe

Nervii laringei recurenți sunt ramuri din nervul vag, avand un traseu indirect la nivelul gâtului. Laringeul recurent drept ia naștere la nivelul T1-T2, face o crosă în jurul arterei subclavii drepte, se poziționează posterior de aceasta și se reîntoarce la nivelul gâtului[18]. Astfel, prin traiectul lui anatomic, nu este afectat în sindroamele mediastinale. Pe de altă parte, nervul laringeu recurent stâng ia naștere anterior de crosa aortei, pe care o înconjoară, situându-se posterior de aceasta și continuându-și traseul la nivelul gâtului, dând astfel frecvent simptome în afecțiunile mediastinului[18]. Ei sunt responsabili de inervația motorie a mușchilor laringelui (cu excepția mușchilor cricotiroidieni), dar și de cea senzitivă, sub nivelul corzilor vocale.

Astfel, afectarea nervului laringeu recurent poate duce la paralizia unilaterală a corzilor vocale. Pacienții se vor prezenta acuzând disfonie nou apărută, modificări ale tonalității vocii sau respirație zgomotoasă. Imobilitatea corzii vocale conduce la dificultăți în expectorație. Pierderea sensibilității hemilaringelui, asociată cu insuficiența ocluziei glotice, poate determina căi false în momentul deglutiției[19].

Cele mai frecvente cauze ale paraliziei corzilor vocale sunt intervențiile chirurgicale, procesele maligne și traumatismele. Cauze mai rar menționate sunt patologiile sistemului nervos central, infecțiile, procesele inflamatorii, radioterapia și anevrismul de aortă[20].

O situație particulară a paraliziei nervului laringeu recurent stâng, ca urmare a creșterii în dimensiuni a structurilor cardiovasculare, este cunoscută sub numele de sindromul Ortner sau sindromul cardio-vocal[21].

Investigațiile paraclinice care pot ghida diagnosticul sunt reprezentate de radiografia toracică, tomografia computerizată (cel mai frecvent folosită, implică de obicei întreaga lungime a nervilor recurenți, poate arăta semne ale paraliziei corzilor vocale), laringoscopia flexibilă (este de obicei luată în considerare înaintea tomografiei computerizate), strobolaringoscopia (evaluează vibrațiile corzilor vocale), ecografia laringiană (o tehnică mai nouă, care poate fi folosită în evaluarea leziunilor nervului laringeu recurent).

3. Afectarea plexului brahial

Plexul brahial cuprinde rădăcinile nervilor C5-T1, dar, dată fiind localizarea lor anatomică, în cazul sindromului mediastinal sunt afectate cu precădere rădăcinile C8-T1. Paralizia de plex brahial de tip inferior Aran-Duchene este caracterizată în special de mâna „în gheară" sau grifa medio-cubitală tip Aran-Duchenne, cu policele în planul celorlalte degete, iar degetele II-V prezintă hiperextensia primei falange și flexia ultimelor două. Din punct de vedere motor, pot fi prezente o serie de deficite. Astfel, paralizia mușchilor lojii anterioare a antebrațului va duce la imposibilitatea flexiei mâinii, paralizia mușchilor eminenței tenare va determina imposibilitatea adducției, abducției, flexiei și opoziției policelui, iar paralizia mușchilor interosoși și lombricali va duce la imposibilitatea adducției și abducției degetelor, flexiei primelor falange și extensiei celorlalte două ale degetelor II-V. Alte tulburări ce pot fi întâlnite sunt cele de sensibilitate (pe marginea internă a celor 2/3 inferioare ale brațului, antebrațului și mâinii), trofice (atrofia musculaturii regiunii anterioare a antebrațului și a mușchilor mici ai mâinii) sau abolirea reflexelor osteo-tendinoase.

Alte cauze ale afectării nervilor C8-T1 sunt neoplaziile, post-sternotomie, bypassul coronarian, sindromul de apertură toracică[22].

În stabilirea unui diagnostic corect sunt folosite o serie de investigații paraclinice. Radiografia de umăr și coloană cervicală urmărește identificarea unei anomalii osoase drept cauză a leziunii. Imagistica prin rezonanță magnetică ajută la vizualizarea patologiei cauzale, precum tumorile, nevrita, leziunile post-iradiere. Electromiograma și testul de conducere nervoasă ajută la confirmarea diagnosticului, localizarea leziunii și determinarea gradului de degradare axonală.

4. Afectarea simpaticului dorsal sau cervical

Sindromul Horner poate să apară ca urmare a oricărei leziuni de la nivelul fibrelor nervoase simpatice. Indiferent de nivelul la care este prezentă afecțiunea, toți pacienții vor prezenta[23]:

1. Ptoză palpebrală de la ușoară la până la moderată (ca urmare a denervării simpatice a mușchilor Müller).
2. Ușoara ascensionare a pleoapei inferioare (postdenervare a mușchiului pleoapei inferioare).
3. Mioză și întârzierea perioadei de dilatare pupilară la stimulare (față de ochiul sănătos).

În funcție de nivelul la care există leziunea, pacientul mai poate prezenta transpirații profunde sau înroșire ipsilateral. Heterocromia irisului (cu hipopigmentarea ochiului afectat) este întâlnită în sindromul Horner congenital, în cazul debutului precoce al bolii la copiii sub vârsta de 2 ani sau în sindroamele Horner de lungă durată[24].

Cele mai frecvente leziuni ce duc la apariția sindromului Horner interferează cu fibrele preganglionare, la trecerea lor prin toracele superior[24]. Cea mai întâlnită cauză este tumora Pancoast (tumoră de lob superior pulmonar, cel mai comun carcinom scuamocelular). Cauze mai rare sunt anevrismul sau disecția de aortă, leziuni ale arterei subclavii, tuburi de dren toracice, limfadenopatii (de exemplu, boala Hodgkin, leucemia, tuberculoza sau tumorile mediastinale).

5. Afectarea nervilor pneumogastrici (vagi)

Nervii vagi sunt responsabili de menținerea diverselor funcții ale organelor interne, cum ar fi digestia, frecvența cardiacă, respirația, activitatea cardiovasculară, fenomenele reflexe, precum tusea, strănutul, deglutiția sau reflexul de vomă. Printre simptomele întâlnite în afectarea nervilor vagi se numără: pierderea reflexului de regurgitare (*gag*), variații ale frecvenței cardiace (încetiniri sau accelerări), tulburări digestive, greață sau vărsături, meteorism sau durere abdominală, depresie sau anxietate la persoanele cu probleme respiratorii ori cardiace[25].

Manifestările respiratorii

Compresiunea extrinsecă a căii aeriene principale are de obicei drept cauză prezența unor leziuni solide adiacente, cele mai frecvente fiind tumorile mediastinale primare sau secundare.

Compresiunea unei bronhii principale sau a traheei va determina apariția unor simptome precum dispnee, ortopnee, tuse, wheezing, disfonie, stridor, durere toracică, agitație psiho-motorie, cianoză (semn tardiv al obstrucției căilor aeriene superioare), efuziune pleurală (pare să fie asociată cu compresiunea bronhiei principale)[26].

Manifestările digestive

Patologiile ce se încadrează în sindromul mediastinal pot determina compresiune la nivelul esofagului. Dată fiind scăderea treptată în volum a diametrului esofagului, clinic, pacienții vor prezenta disfagie pentru solide, cu precădere carne și pâine. Disfagia pentru lichide apare mult mai târziu.

Etiologia sindromului mediastinal

Mediastinitele

Mediastinita este termenul folosit pentru inflamația oricărui țesut moale din mediastin. În practica curentă, noțiunea *mediastinită* este folosită în general pentru mediastinita acută, urmare a infecției bacteriene la nivel mediastinal, și este considerată o situație potențial letală.

Epidemiologic, mediastinita acută este rară, fiind asociată cu morbiditate și mortalitate crescute. Infecțiile secundare sternotomiei au fost raportate ca având o prevalență de 0,5-5%[27].

Mediastinita acută apare de obicei ca urmare a unei infecții adiacente[28]:

- Perforația esofagiană – de exemplu, ca urmare a dehiscenței anastomotice post-intervenție chirurgicală esofagiană;
- Infecție profundă a plăgii sternale – post-sternotomie mediană;
- Mediastinita necrozantă descendentă: răspândirea unei infecții odontogene sau orofaringiene;
- Cauze mai rare: extensia infecției de la nivelul plămânului sau de la osteomielita adiacentă.

Clinic, pacienții se prezintă cu durere retrosternală și semne sistemice, precum febră, tahicardie sau hipotensiune arterială. Alte simptome depind de etiologia mediastinitei și de scenariul clinic. Mediastinita secundară perforației esofagiene poate apărea după o endoscopie recentă sau după un efort de vărsătură important (sindromul Boerhave). Pacienții cu infecție mediastinală secundară sternotomiei mediane infectate pot asocia infecția plăgii, la examinare. Mediastinitele cu punct de plecare infecțios la nivelul capului sau al gâtului vor fi însoțite de simptome clinice la acest nivel (durere dentară, de gât sau de ceafă).

Investigațiile folosite în stabilirea diagnosticului de mediastinită sunt nespecifice. Astfel, analizele de laborator în mediastinita acută pot prezenta leucocitoză, niveluri crescute ale proteinei C reactive și procalcitoninei. De asemenea, ar trebui recoltate hemoculturi, în special în suspiciunea de mediastinită postoperatorie.

Imagistic, radiografia toracică poate fi o investigație utilă dacă se vizualizează creșterea în dimensiuni a mediastinului sau pneumomediastinul, dar adesea nu se poate identifica extensia bolii. Prin comparație, tomografia computerizată și rezonanța magnetică sunt investigații mult mai precise, tomografia computerizată cu substanță de contrast reprezentând standardul de aur în mediastinită. Mediastinita postoperatorie poate fi dificil de vizualizat imagistic, date fiind modificările postoperatorii fiziologice, însă, la un interval de 14 zile de la intervenție, sensibilitatea și specificitatea tomografiei computerizate cresc considerabil[29]. Se poate efectua suplimentar și aspirația mediastinului, care ajută la stabilirea diagnosticului cât mai corect[30]. Pentru mediastinita necrozantă descendentă, imagistica va evidenția mărirea în dimensiuni a mediastinului, densitatea crescută a grăsimii mediastinale, niveluri hidroaerice (în cazul prezenței unui abces), efuziune pleurală, alături de mediastinită. Dacă este afectat și pericardul, se pot vizualiza îngroșarea pericardului, efuziune pericardică sau pneumopericard. Suplimentar, este indicată efectuarea unui examen CT la nivel cervical, pentru identificarea sursei primare de infecție.

Câteva dintre patologiile care trebuie excluse în stabilirea diagnosticului de mediastinită sunt[31]:

- Boala coronariană și sindromul coronarian acut;
- Embolismul pulmonar;
- Pneumotoraxul;
- Disecția aortică;
- Celulita;
- Infecții localizate la nivelul capului sau al gâtului;
- Mase tumorale.

În diagnosticul precoce, antibioterapia și drenajul chirurgical sunt esențiale pentru controlul infecției. Drenajul ghidat imagistic ar putea fi luat în considerare în anumite situații. Analiza microbiologică a fluidului mediastinal este esențială în stabilirea terapiei antibiotice.

Mediastinita postchirurgicală și cea necrozantă descendentă sunt asociate cu morbiditate și mortalitate crescute, dacă nu sunt tratate la timp. Prin comparație, mediastinita fibrozantă (cronică) cu afectare unilaterală s-a dovedit a avea un prognostic mai bun decât cea cu afectare bilaterală.

Dat fiind că mediastinul este compus din multiple organe și structuri, pot apărea o serie de complicații ce necesită intervenția rapidă[32]. Dintre acestea, menționăm:

- Pericardita;
- Pneumonia recurentă;
- Sepsisul;
- Hemoragia severă sau hemoptizia;
- Cordul pulmonar;
- Insuficiența multiplă de organ;
- Complicații ale tratamentului chirurgical sau debridării.

Pneumopericardul și pneumomediastinul

Prezența aerului în mediastin poate determina apariția entităților clinice numite pneumopericard și pneumomediastin.

Pneumopericardul reprezintă acumularea aerului în pericard, determinată de diferite cauze: leziunile traumatice (60% din cazuri), toracocenteza, chirurgia cardiacă, intubația oro-traheală și ventilația mecanică, puncția osoasă sternală, comunicarea anormală între pericard și diferite structuri (bronhii, esofag, stomac), infecțiile bacteriene, criza de astm bronșic, aspirația corpilor străini, inhalarea de cocaină etc[33].

Pneumomediastinul este definit ca prezența aerului în mediastin, determinată de extravazarea acestuia din căile aeriene, plămâni sau esofag[34]. Este o entitate clinică rar întâlnită, limitată. Poate fi primar, spontan, fără o cauză identificabilă, sau secundar. Etiologia pneumomediastinului secundar poate fi reprezentată de cauze pulmonare (astmul bronșic, bronșiectazii, cancerul pulmonar, aspirația corpilor străini), iatrogene (endoscopia digestivă, intubația oro-traheală, chirurgia toracică sau abdominală) ori traumatice.

Pacienții pot fi simptomatici sau asimptomatici, în funcție de volumul de aer prezent în mediastin. Cele mai comune simptome sunt dispneea și durerea toracică, asociate cu simptomele patologiei subiacente. Pot fi prezente tusea, vărsăturile, disfagia, odinofagia, tahicardia și tahipneea. Semnul Hamman, un clic mediastinal sincron cu zgomotele cardiace auscultat în apex, este specific pneumomediastinului[34].

Investigațiile imagistice sunt utile pentru diagnosticul clinic și diferențial al celor trei entități clinice. Tomografia computerizată ajută la detectarea acumulărilor de aer de foarte mici dimensiuni și la identificarea posibilelor cauze subiacente[35]. Aspectele identificate pe radiografia toracică sunt:

- pneumopericard – aerul înconjoară silueta cardiacă și nu depășește pericardul, aspect ce permite diferențierea de pneumomediastin și pneumotorax;
- pneumomediastin – aerul înconjoară structurile mediastinale, este prezent emfizemul subcutanat, semnul diafragmului continuu, ascensionarea timusului la copii, dublarea peretelui bronhiilor și efuziune pleurală (în cazul leziunilor esofagiene).

Tratamentul cauzei subiacente conduce de obicei la rezoluția aerului din pericard. În cazul pneumopericardului simptomatic sau în tensiune, este necesară intervenția chirurgicală, pentru drenarea aerului din pericard. Pneumomediastinul spontan necesită de obicei tratament conservator și simptomatic, cu repaus la pas, antitusive și analgezice, uneori oxigenoterapie. Pacienții febrili, cu stare generală alterată, instabili hemodinamic și respirator, suspecți de pneumomediastin secundar, necesită internarea în spital, pentru supraveghere, investigații suplimentare și tratament. În cazul pneumomediastinului secundar leziunilor aero-digestive, poate fi necesară profilaxia antibiotică.

În diagnosticul diferențial al acumulărilor de aer la nivelul mediastinului se iau în considerare următoarele cauze:

- cardiace (sindrom coronarian acut, pericardită, miocardită);
- pulmonare (pleurezie, embolie pulmonară, pneumonie, pneumotorax);
- digestive (boală de reflux gastroesofagian, pancreatită, ruptură esofagiană);
- musculo-scheletice (contuzii costale sau sternale, fracturi costale).

Patologia tumorală – tumorile mediastinului

Tumorile mediastinale sunt asimptomatice și sunt diagnosticate accidental în urma radiografiilor pulmonare efectuate. Radiografia pulmonară trebuie urmată de efectuarea tomografiei computerizate cu substanță de contrast, pentru determinarea localizării specifice și aspectului tumorilor mediastinale, chestiuni extrem de importante pentru stabilirea diagnosticului și a planului de tratament[36].

Mediastinul anterior

Mai mult de 50% dintre tumori sunt localizate în mediastinul anterior, iar 60% dintre acestea sunt maligne. În Tabelul 2 sunt prezentate formațiunile tumorale care pot fi regăsite la nivelul mediastinului[37].

Timomul se dezvoltă din celulele epiteliale ale timusului, un organ limfoid localizat în mediastinul anterior, cu rol în formarea limfocitelor B, celule implicate în imunitate. Timomul reprezintă 20-25% din tumorile mediastinale și 50% din tumorile localizate în mediastinul anterior[38]. Vârsta medie la apariție este 52 de ani, cu incidența maximă între 30 și 40 de ani[39].

Etiologia afecțiunii este necunoscută, deși aceste leziuni au fost asociate cu diferite sindroame sistemice, cum ar fi miastenia gravis, dermatomiozita, sindromul Cushing, lupusul eritematos sistemic și sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

Dintre pacienții cu afectare timică, aproximativ jumătate sunt asimptomatici și un sfert acuză

TABELUL 2. **Tumorile mediastinului anterior**

Benigne	Maligne
Gușă tiroidiană Adenom paratiroidian	Carcinom tiroidian
Timolipom și chist timic	Carcinom și carcinoid timic
Teratom	Seminom
Chist pleuro-pericardic	Tumori embrionare
Tumori pericardice	Limfom (Hodgkin și non-Hodgkin)
Hematoame și limfangioame	Metastaze ganglionare
Tumori sau abcese ale peretelui toracic (stern sau cartilaje costale)	
Hernii diafragmatice mari	
Anevrisme de ventricul stâng	

simptome locale determinate de invazia tumorală, precum tuse, durere toracică, sindrom de venă cavă superioară, disfagie, disfonie. O formă rară de debut este reprezentată de durerea toracică, determinată de infarctul sau hemoragia tumorii. Apariția timoamelor la copii este rară, dar simptomatologia este mai frecventă, spre deosebire de adulți, dat fiind faptul că aceștia sunt mai predispuși la patologii neoplazice. Cele mai comune simptome la copii sunt cele respiratorii, apărute prin compresiunea traheei (tuse seacă, dispnee).

Timoamele nu determină modificările în analizele uzuale de sânge. Radiografiile toracice antero-posterioare și laterale detectează prezența formațiunii tumorale, descrisă ca o tumoră regulată situată în porțiunea superioară a toracelui, care acoperă cordul până la joncțiunea acestuia cu vasele mari.

Examenul CT toracic identifică formațiunile omise pe radiografia pulmonară, iar administrarea substanței de contrast este utilă pentru a descrie raportul timomului cu structurile învecinate, gradul de vascularizare al tumorii și posibilitatea rezecției chirurgicale în cazul tumorilor voluminoase[40]. PET-CT cu 18-fluorodezoxiglucoză (18-FDG) poate fi util în diferențierea naturii maligne de cea benignă a tumorii, prin captarea crescută a radionuclidului de către tumoră[41].

Tratamentul timomului depinde de stadiul clinic al bolii. Excizia chirurgicală reprezintă terapia inițială în majoritatea cazurilor. Chimioterapia este luată în considerare la pacienții cu timoame invazive cu potențial de metastazare și la pacienții cu neoplazii în stadiul IV. Radioterapia neoadjuvantă este folosită în cazul tumorilor mari sau invazive, pentru a crește succesul rezecției complete, dar aceasta crește riscul de complicații de tipul pericardită și pneumonită post-iradiere și fibroză pulmonară, de aceea clinicienii trebuie să aprecieze corect raportul risc-beneficiu al radioterapiei neoadjuvante[42].

Prognosticul în cazul timoamelor maligne este slab. Cel mai important factor de prognostic este invazia tumorală. Tumorile timice sunt asociate cu dezoltarea unor neoplazii secundare cum ar fi limfomul non-Hodgkin și sarcoamele de părți moi, dar și cu o ușoară creștere a riscului de cancer digestiv (esofag, stomac, colon, rect, ficat).

Carcinoidul timic, actualmente cunoscut sub denumirea de carcinom neuroendocrin timic, este extrem de rar, afectează adulții în deceniul 4 de viață[43]. Se dezvoltă din celule endodermice sau din precursori celulari ai intestinului subțire, asemănător cu tumorile neuroendocrine cu alte localizări. Histologic, carcinoidul timic poate avea aspecte diferite, de la tumori tipice, bine diferențiate, până la carcinoame cu celule mici, agresive, slab diferențiate. 30% dintre pacienți se prezintă la medic într-un stadiu avansat al boli[43]. Simptomele clinice sunt rezultatul leziunilor tumorale mari, compresive și invazive. 50% dintre tumori sunt active hormonal, pacienții prezentând sindrom Cushing, ca urmare a secreției în exces a hormonului adrenocorticotrop (ACTH)[43]. Aceștia au tumori mai mici în momentul diagnosticului, datorită prezentării precoce la medic pentru simptomatologia determinată de excesul de hormoni corticosteroizi. Tumorile carcinoidetimice asociate cu sindrom Cushing sunt tumori agresive, cu invazie locală și metastazare la distanță.

Radiografia toracică, tomografia computerizată toracică și imagistica prin rezonanță magnetică sunt folosite pentru diagnosticarea leziunii tumorale din mediastinul anterior și caracterizarea invaziei strunctturilor adiacente.

Scanarea cu octreotidă este indicată în cazul tumorilor carcinoide, pentru localizarea precisă a tumorii, dar este nespecifică, deoarece radionuclidul se acumulează și în timoame și în metastazele timice.

Dacă este posibil, rezecția chirurgicală este indicată. Radioterapia ajută la controlul local al simptomatologiei determinate de sindroamele paraneoplazice. Prognosticul tumorilor neuroendocrine carcinoide este prost, din cauza diagnosticării tardive a tumorii, ratei mari de recurență și metastazare.

Timolipomul este o leziune benignă, rar întâlnită, formată din țesut timic și adipos, asociată frecvent cu anemia aplazică, hipogamaglobulinemia, boala Graves și limfomul Hodgkin. Timolipoamele sunt asimptomatice, identificate accidental în urma unei radiografii pulmonare, efectuate pentru o infecție de tract respirator. Rareori pot apărea tuse, dispnee și durere toracică. Diagnosticul diferențial al timolipoamelor trebuie făcut cu lipomatoza mediastinală, liposarcoamele, hiperplazia timică și timoliposarcoamele. Rezecția chirurgicală este curativă; nu au fost descrise cazuri de recurență, metastaze sau mortalitate asociate cu timolipoamele.

Chistul timic este tot o leziune benignă, rămășiță a ductului timolaringian, congenitală sau dobândită, cu conținut fluid tulbure sau gelatinos, asimptomatică. Prezența corpusculilor Hassal în peretele chistului este diagnostică în leziunile congenitale. Unii autori recomandă rezecția chirurgicală a leziunii[44], în timp ce alții recomandă supravegherea imagistică pentru leziunile mai mici de 3 cm[45]. Diagnosticul diferențial al chistului timic se face cu timoamele și seminoamele chistice, teratoamele chistice și chistul pericardic.

Tumorile germinale. 5-10% dintre tumorile germinale sunt localizate în mediastin, apărând cel mai frecvent între deceniile 2-4 de viață, fără predilecție pentru un sex[46]. Acestea pot fi benigne sau maligne, reprezentate de teratoame, seminoame și tumorile embrionare.

Teratomul mediastinal reprezintă cea mai comună tumoră germinală extragonadică[46], formată din elemente din toate cele trei straturi embriologice – endoderm, mezoderm și ectoderm[47], identificată atât la adulți, cât și la copii. Teratoamele se clasifică în teratoame mature (bine diferențiate), imature (slab diferențiate) și cu transformare malignă[48]. Chistul dermoid mediastinal este considerat o variantă de teratom matur, format predominant din țesut epitelial scuamos și anexe cutanate. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, formațiunea chistică fiind identificată accidental. În rare cazuri, teratoamele pot deveni simptomatice, manifestate clinic prin insuficiență respiratorie, sindrom Horner, durere toracică, hemoptizie, pleurezie, tamponadă cardiacă etc.

CT este investigația de elecție pentru diagnosticul leziunii.

Excizia chirurgicală este curativă. Dacă sunt identificate niveluri crescute de alfa-fetoproteină, este necesară chimioterapia adjuvantă.

Prognosticul tumorilor benigne este excelent, mai ales la copii. În 30% din cazuri, tumorile imature conțin celule maligne care pot recidiva pe parcursul vieții[49].

Seminoamele reprezintă aproximativ 25% din tumorile germinale mediastinale și 3% din tumorile mediastinale, indentificate aproape exclusiv la sexul masculin[50]. Sunt tumori cu dezvoltare lentă, care pot ajunge la dimensiuni foarte mari, cu potențial limitat de metastazare. Tabloul clinic al acestor tumori este nespecific, majoritatea pacienților fiind asimptomatici, dar unii pacienți pot prezenta simptome precum tuse, dispnee, durere toracică, sindrom de venă cavă superioară, determinat de creșterea tumorală și invazia structurilor înconjurătoare. În cazul tumorilor active hormonal, pacienții pot prezenta tahicardie și hipertensiune arterială. Tumorile germinale maligne pot secreta alfa-fetoproteină (AFP), antigen carcino-embrionar (CEA) și gonadotropină corionică umană (beta-hCG). Acești trei markeri tumorali, împreună cu investigațiile imagistice, pot fi utilizați pentru diagnosticul leziunii și evaluarea răspunsului terapeutic al pacientului[51].

Seminoamele mediastinale sunt tumori radio- și chimiosensibile, acestea fiind și primele linii terapeutice. Poate fi utilizată și intervenția chirurgicală.

Tumorile embrionare sunt clasificate în: coriocarcinoame, carcinoame embrionare, tumori mixte, teratocarcinoame, carcinoame ale sacului vitelin. 20% din pacienții cu tumori embrionare au sindrom Klinefelter și dezvoltă tumori mai precoce decât cei fără sindrom[52]. Afectează bărbații tineri în jurul vârstei de 40 de ani[53].

Tabloul clinic al acestora este nespecific, tumorile fiind asimptomatice până în stadiul avansat al bolii. Pacienții acuză dispnee, tuse seacă, stridor, disfagie, sindrom de venă cavă superioară, paralizie diafragmatică. Ginecomastia și pubertatea precoce sunt determinate de nivelurile crescute de hormoni secretați de tumoră. Metastazează frecvent în plămâni și în ganglionii limfatici. Diferite neoplazii hematologice și sindroame clinice pot fi asociate cu tumorile embrionare, dar interesant este faptul că aceste asocieri nu există în cazul tumorilor embrionare cu origine gonadală. Tumorile embrionare sunt formațiuni producătoare de AFP și beta-HCG. Valori ale beta-HCG mai mari de 500 mg/dl sunt diagnostice pentru aceste tumori. Antigenul de respingere a tumorii 1 (TRA-1-60) este un marker nou folosit pentru monitorizarea pacienților cu tumori mediastinale cu componentă embrionară.

Radiografia toracică, tomografia computerizată toracică cu substanță de contrast, imagistica prin rezonanță magnetică sunt investigațiile imagistice folosite pentru diagnosticul, localizarea și stabilirea extensiei tumorale.

Chimioterapia pe bază de săruri de platină reprezintă prima linie terapeutică. Markerii serici specifici pot fi folosiți pentru supravegherea pe termen lung a pacienților cu tumori embrionare. Dacă sunt identificate niveluri crescute ale acestora după tratament, investigațiile imagistice mai sus-menționate sunt utilizate pentru identificarea recurenței tumorale, care apare în 20% din cazuri[54].

Adenomul paratiroidian este o tumoră benignă a glandei paratiroide și reprezintă cea mai frecventă cauză a hiperparatiroidismului primar. Este asociat frecvent cu neoplazia endocrină multiplă tipurile I (MEN I) și IV (MEN IV). Mediastinul reprezintă o localizare ectopică comună a leziunii. Pacienții se prezintă cu simptomatologie determinată de nivelurile crescute de hormon paratiroidian, precum osteoporoză, constipație, calculi renali, fatigabilitate și depresie. Nivelurile foarte mari ale calciului seric pot conduce la aritmii cardiace, comă și deces. Rareori, leziunea poate debuta cu hemoragie spontană semnificativă, care poate obstrua căile aeriene. Dimensiunile adenoamelor se corelează cu valorile biologice ale hormonului paratiroidian.

CT și IRM sunt folosite pentru identificarea adenoamelor mediastinale și furnizează informații despre localizarea anatomică și relația tumorii cu structurile adiacente.

Standardul de aur este reprezentat de scintigrafia izotopică cu technețiu-99m, combinată cu CT cu emisie de fotoni, cu sensibilitate de 91-98%[55].

Rezecția chirurgicală a tumorii este singura opțiune terapeutică[56]. Odată cu avansarea chirurgiei minim invazive, excizia toracoscopică a tumorii a fost un real succes, cu reducerea morbi-mortalității și a complicațiilor asociate chirurgiei deschise.

Gușa mediastinală ectopică este o patologie extrem de rară, rezultatul migrării anormale a glandei tiroide către localizarea definitivă în timpul dezvoltării embrionare. Majoritatea cazurillor au fost identificate incidental, în urma unor investigații imagistice la pacienții asimptomatici. Simptomatologia clinică a pacienților este determinată de compresiunea structurilor adiacente sau de hipertiroidismul asociat. Scanarea cu iod radioactiv I^{131} sau I^{123} este specifică pentru țesutul tiroidian și ajută la localizarea țesutului ectopic de la nivelul mediastinului prin absorbția crescută a radionuclidului la acest nivel.

Rezecția chirurgicală reprezintă standarul de aur pentru tratamentul gușei mediastinale, prevenind astfel creșterea în dimensiuni a tumorii cu apariția simptomatologiei și posibila transformare malignă a acesteia. În cazul contraindicației chirurgicale, poate fi luat în considerare tratamentul cu iod radioactiv.

Limfoamele mediastinale pot fi primare sau secundare. Doar 10% dintre limfoamele mediastinale sunt primare[57]. Limfomul Hodgkin (LH) și limfomul non-Hodgkin cu celule B reprezintă cele mai comune limfoame mediastinale. Acestea se dezvoltă fie din timus, fie din ganglionii limfatici, aceasta explicând predilecția lor pentru mediastinul anterior sau mijlociu.

Limfomul Hodgkin este un limfom rar, potențial curabil, subclasificat, conform Organizației Mondiale a Sănătății, în cinci tipuri[58,59]:

- LH cu scleroză nodulară;
- LH cu celuritate mixtă;
- LH cu depleție limfocitară;
- LH bogat în limfocite;
- LH nodular predominant limfocitar (caracteristici clinice unice și tratament diferit).

În LH clasic, celula neoplazică caracteristică este celula Reed-Sternberg[60], cu origine B-celulară, derivată din centrul germinal al ganglionului limfatic, care cuprinde doar 1-2% din masa tumorală. Celula Reed-Sternberg exprimă antigenele CD30 (Ki-1) și CD15 (Leu-M1).

LH cu scleroză nodulară reprezintă subtipul cel mai frecvent întâlnit în mediastinul anterior sau în ganglionii mediastinali.

Afectează adulții tineri între 20 și 40 de ani, cu incidență mai mare la bărbați decât la femei. Se manifestă clinic prin pierdere ponderală, febră, frisoane, transpirații nocturne, tuse, dureri toracice, dureri osoase, adenopatii dureroase cervicale, axilare sau inghinale, sindrom de venă cavă superioară, determinat de adenopatiile mediastinale voluminoase, splenomegalie și hepatomegalie.

Biologic, la pacienții cu LH se pot constata anemie, limfopenie, neutrofilie și eozinofilie, valori crescute ale VSH (marker de prognostic negativ) și LDH. Creatinina serică poate avea valori ridicate, în cazurile rare de sindrom nefrotic asociat LH, precum și creșteri ale fosfatazei alcaline, dacă sunt afectate oasele sau ficatul. La pacienții cu LH ar trebui efectuat screeningul pentru HIV, hepatitele B și C.

Pe imaginile tomografice, LH se prezintă cu ganglioni limfatici voluminoși, care pot fi vizualizați ca niște formațiuni tisulare multiple, rotunde, sau ca o masă tisulară voluminoasă formată prin agregare ganglionară. Ocazional, masele ganglionare mari din LH pot prezenta zone de hemoragie, necroză și transformare chistică pe tomografia computerizată[61]. Necroza apare ca urmare a ischemiei, determinată de creșterea rapidă în dimensiuni a ganglionilor, care nu permite dezvoltarea vaselor de neoformație. Revărsatele pleurale și pericardice nu sunt neobișnuite. Suplimentar examenului CT, în stadializarea LH pot fi folosite scintigrafia cu galiu sau PET-CT.

Diagnosticul diferențial al LH include:

- Limfomul non-Hogdkin primar mediastinal;
- Tumorile germinale mediastinale;
- Timoamele;
- Determinările secundare mediastinale.

Tratamentul LH depinde pe tipul histologic și stadiul clinic al bolii și constă în chimioterapie și radioterapie. Schemele chimioterapice actuale includ clorambucil, ciclofosfamidă, procarbazină, vinblastină și vincristină, medicamente cu rata de răspuns de 50-60%[62].

Tradițional, pacienții cu LH au fost împărțiți în două sau trei grupuri de prognostic, pe baza simptomatologiei de tip B, stadiului bolii și a altor factori clinici (vârsta, valoarea VSH), astfel că stadiile inițiale ale bolii (I și II) au un prognostic favorabil, cu o rată de supraviețuire de 90% la 5 ani, iar stadiile avansate (III, IV) au un prognostic rezervat[63,64].

Limfomul non-Hodgkin (LNH) cu celule B este un tip de limfom agresiv, care afectează preponderent adulții tineri, în deceniile 3-4 de viață, cu predilecție pentru sexul feminin. Poate fi întâlnit și la copii și adolescenți.

Cele mai multe cazuri de LNH se prezintă cu o masă mediastinală anterioară, voluminoasă (uneori cu diametrul >10 cm), cu creștere dimensională rapidă și cu simptomatologie recentă, determinată de invazia structurilor adiacente și diseminarea bolii la distanță. Dispneea, tusea, disfagia, manifestările sindromului de venă cavă superioară, cu edem facial și al extremităților superioare, adenopatiile periferice și manifestările de tip B (febră, pierdere ponderală, transpirații nocturne) completează tabloul clinic[63].

Diagnosticul limfoamelor necesită o abordare multimodală și include examinarea histologică și imunohistochimică detaliată. Este important de diferențiat limfomul primar mediastinal cu celule B de limfomul difuz sistemic cu celule B, cu afectare mediastinală. Acesta din urmă afectează mai frecvent vârstnicii și diseminează în ganglionii limfatici la distanță. Unele cazuri rare de limfoame pot beneficia de analize moleculare și citogenetice pentru diagnosticare.

Setul complet de analize, cu frotiul sangvin, examinarea măduvei osoase și investigațiile radiologice, este crucial în diagnosticul și stadializarea bolii. Nivelurile crescute de LDH sau de beta-2-microglobulină sunt identificate la majoritatea pacienților. Radiografia toracică arată o formațiune tumorală voluminoasă (*bulky*), care ocupă mai mult de 1/3 din diametrul toracic, ce sugerează un prognostic prost. Este necesară investigația tomografică a toracelui, abdomenului și pelvisului, pentru stabilirea extensiei bolii[64]. Invazia pleurei, a pericardului și a peretelui toracic este obișnuită. Afectarea ficatului, a rinichilor și a ganglionilor periferici este întâlnită la pacienții cu recurență tumorală. Puncția-biopsie reprezintă procedura inițială de diagnostic la un pacient cu formațiune tumorală mediastinală nediagnosticată. Nu este obișnuit ca biopsia să fie non-diagnostică, din cauza fibrozei extensive și a necrozei, de aceea pot fi necesare investigații suplimentare, precum imunohistochimia, imunofenotiparea și studiile de recombinare genetică. Aspirația și biopsia măduvei osoase sunt necesare pentru stadializare, dar de obicei aceasta nu este afectată.

Diagnosticul diferențial include:

- LH;
- Limfomul limfoblastic;
- Limfomul anaplazic;
- Leucemia acută limfoblastică;
- Tumorile cu celule germinale;
- Timoamele;
- Alte formațiuni tumorale mediastinale.

Unele formațiuni tumorale au caracteristici similare LH și LNH în același timp, aspecte care îngreunează diagnosticul de certitudine.

În prezent, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomandă regimul DA-EPOCH-R (etopozidă, prednison, vincristină, ciclofosfamidă, doxorubicină și rituximab) cu sau fără radioterapie și regimul R-CHOP (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison) combinat cu radioterapia. LNH primar mediastinal este o tumoră radiosensibilă, astfel radioterapia poate avea efect curativ[65]. Totuși, ca urmare a radioterapiei poate apărea cardiotoxicitatea și crește riscul dezvoltării unei tumori secundare, în special cancer de sân.

În cazul tumorilor recurente (10-30% din cazuri) se utilizează terapia în doze mari, urmată de transplantul autolog de celule hematopoietice și imunoterapie. Actualmente, câteva noi medicamente pentru tratamentul LNH se află în studii clinice, unele dintre ele cu rezultate promițătoare.

Supraviețuirea la 5 ani este de 85%[66]. Indicele de prognostic internațional (IPI), vârsta, LDH, stadiul bolii, indicele de proliferare Ki-67 sunt factori puternic corelați cu rata de supraviețuire[66]. Expresia MUM1 și nivelul crescut de limfocite/monocite se corelează cu o rată de supraviețuire bună.

Mediastinul mijlociu

Chisturile mediastinului mijlociu sunt malformații congenitale rare, cauzate de dezvoltarea embriologică anormală a intestinului anterior și a cavității celomice, reprezentând 12-30% dintre tumorile mediastinale primare[67]. Se clasifică în chisturi mezoteliale (pericardice) și chisturi enterogene (bronhogene și duplicarea esofagiană)[67].

Chistul pericardic reprezintă o anomalie congenitală determinată de fuziunea incompletă în embriogeneză, care conduce la hernierea sau slăbiciunea sacului pericardic, cu formarea unui diverticul. Rareori, poate fi dobândit după o intervenție cardio-toracică, în urma unor procese inflamatorii de tip pericardită sau infestație cu *Echinoccocus*, post-traumatic și în urma hemodializei cronice. Este o leziune rar întâlnită, care afectează pacienții de orice vârstă[68].

Chistul bronhogen este o malformație congenitală a tractului respirator. Localizarea chistului depinde de stadiul embriologic de dezvoltare în care se produce anomalia: în stadiul precoce, chistul se localizează în arborele traheobronșic, iar în stadiul tardiv, în parenchimul pulmonar. Sunt leziuni rare, cu potențial de transformare malignă, care afectează mai frecvent bărbații[69]. Chistul bronhogen mediastinal se clasifică, în funcție de localizare, în paratraheal, paraesofagian, carinal și hilar. Macroscopic, se prezintă sub formă de leziuni sferice, netede, albicioase, unice sau multiple, frecvent uniloculare, cu conținut clar, cu mucus bogat în proteine, rareori conțin aer sau sânge, și pot avea dimensiuni până la 12 cm.

Chistul de duplicare esofagiană reprezintă o anomalie congenitală, rar întâlnită, formată dintr-un strat dublu de mușchi neted căptușit de epiteliu scuamos sau intestinal, atașată de esofag sau situată în peretele acestuia, diagnosticată în 80% din cazuri în copilărie[70]. Este rezultatul dezvoltării anormale a esofagului primitiv în săptămânile 4-8 de gestație. Reprezintă 10% dintre tumorile mediastinale ale copiilor și 10-15% dintre chisturile de duplicare ale tractului digestiv[70]. Tratamentul de elecție pentru leziunile simptomatice este reprezentat de excizia chirurgicală. Chisturile simple pot fi enucleate, în timp ce chisturile de duplicație necesită excizie completă.

Limfangioamele chistice, cunoscute și sub denumirea de higroame chistice, sunt tumori benigne, congenitale, rare, dezvoltate din vasele limfatice, identificate cel mai frecvent la copiii cu vârsta <5 ani, extrem de rar la adulți. Cel mai frecvent sunt localizate în regiunea cervicală (90% din cazuri)[71]. Limfangioamele mediastinale reprezintă 0,7-4% dintre tumorile mediastinale[71]. Higromul chistic este caracterizat de prezența leziunilor chistice mari, tapetate de celule endoteliale, cu conținut lichidian limpede, proteic sau chilos[72].

Investigațiile paraclinice uzuale și electrocardiograma sunt neconcludente pentru diagnosticarea chistului pericardic. Radiografia toracică evidențiază lărgirea mediastinului printr-o formațiune rotundă sau ovalară, circumscrisă, bine delimitată, uneori compresivă pe structurile anatomice adiacente. Tranzitul baritat digestiv și endoscopia digestivă superioară efectuate pentru simptomatologia digestivă pot identifica îngustarea esofagului, determinată de compresiunea externă exercitată de chistul de duplicare esofagiană. Tomografia computerizată toracică este utilă pentru diferențierea leziunilor chistice de cele solide, descrie cu exactitate localizarea anatomică a chistului și raportul său cu țesuturile din vecinătate, aspecte importante pentru stabilirea posibilității rezecției chirurgicale. Imagistica prin rezonanță magnetică poate fi folosită pentru cazurile atipice. Ecografia endoscopică este investigația de elecție pentru chisturile esofagiene și permite diferențierea lor de chisturile bronhogene, prin absența cartilajului, proximitatea față de esofag și stratul dublu de mușchi neted. Aceasta va evidenția o leziune omogenă, anecoică, cu margini netede, în stratul submucos al esofagului. Puncția aspirativă cu ac fin este utilizată pentru diagnosticul chisturilor mediastinale, dar poate conduce la infecția chistului, în ciuda utilizării profilaxiei antibiotice.

Pacienții cu chisturi mediastinale sunt frecvent asimptomatici, cu descoperirea accidentală a leziunii. Manifestările clinice sunt nespecifice, determinate de efectul de masă al leziunii asupra structurilor adiacente sau de invazia acestora. Tabloul clinic este reprezentat de cianoză, tuse, dispnee, hemoptizie, wheezing, disfonie, disfagie, sindrom de venă cavă superioară. Chistul pericardic exercită efect compresiv asupra cordului, cu durere retrosternală iradiată în umăr, apariția aritmiilor cardiace, prolaps de valvă mitrală, deviația septului interventricular, disfuncție diastolică și insuficiență cardiacă.

Complicațiile chisturilor mediastinale sunt reprezentate de[73]:

- infecție, ruptură, obstrucție;
- pneumotorax, hemotorax și chilotorax;
- aritmii cardiace;
- tamponada cardiacă;
- sindromul de venă cavă superioară;
- transformarea malignă.

Diagnosticul diferențial trebuie efectuat între diferitele tipuri de leziuni chistice mediastinale și cu:

- chistul ductului tireoglos;
- chistul de duplicare cervicală;
- chisturile timice;
- anevrismele ventriculare;
- tumori mediastinale;
- abcesele și adenopatiile mediastinale;
- limfoamele și lipoamele mediastinale.

Tratamentul este conservator pentru pacienții asimptomatici, dar intervenția chirurgicală cu drenaj percutanat sau rezecție chirurgicală este necesară dacă pacientul devine simptomatic, în special dacă apar complicații și efecte compresive. Ameliorează simptomele, previne complicațiile și ajută la stabilirea diagnosticului de certitudine prin examenul histopatologic al piesei rezecate. Actual, toracoscopia video-asistată și toracoscopia robotic-asistată sunt intervențiile disponibile pentru tratamentul chirurgical al chisturilor. Disecția endoscopică submucoasă pentru chistul de duplicare esofagiană este o opțiune mai puțin invazivă, dar rezultatele și complicațiile pe termen lung necesită evaluarea repetată a pacientului[74].

Prognosticul pacienților este excelent, fără recurențe în cazul rezecțiilor complete ale chisturilor. Dacă apar complicații, prognosticul variază și depinde de tipul de complicație și de managementul terapeutic al acesteia.

Mediastinul posterior

Tumorile neurogene reprezintă 90% din tumorile mediastinului posterior și se clasifică, în funcție de localizarea lor și implicarea nervilor periferici sau a lanțului ganglionar simpatic, în trei tipuri[75]:

- *tumori ale tecii nervilor periferici* – schwannom, neurofibrom, perineurinom și tumora malignă a tecii nervilor periferici; schwannomul si neurofibromul sunt tumori benigne, reprezentând cel mai comun tip de tumoră neurogenă identificată la adulți.

- *tumori ale ganglionilor simpatici* – neuroblastom, ganglioneuroblastom, ganglioneurom; neuroblastomul și ganglioneuroblastomul sunt cele mai frecvente tumori neurogene identificate la copii.
- *paragangliоame.*

Schwannomul este o tumoră benignă dezvoltată din teaca Schwann a nervilor periferici, asociată cu neurofibromatoza tip 2 (NF2), întâlnită cel mai frecvent la adulții cu vârste între 30 și 60 de ani, fără predilecție pentru un sex[76], rareori cu transformare malignă. Sunt tumori dure, încapsulate, alb-gălbui, asociate frecvent cu transformare chistică sau hemoragică, cu dimensiuni de la câțiva cm până la 20 cm.

Neurofibromul este o tumoră solitară sau sporadică ce afectează în mod egal adulții de ambele sexe, în deceniile 3-5 de viață. Neurofibroamele mediastinale sunt tumori plexiforme, cu potențial de transformare malignă, apărute la pacienții cu neurofibromatoză 1 (NF1), descrise ca tumori mari, cu multiple zone neregulate, prost delimitate, care deformează nervul de origine, oferindu-i aspectul de „pungă de viermi".

Tumorile maligne ale tecii nervilor periferici sunt rare, cunoscute sub denumirea de sarcoame, și reprezintă 3-5% din tumorile țesuturilor moi[77]. Pot apărea *de novo* sau se pot dezvolta prin transformarea malignă a schwannomului sau neurofibromului. 25-50% apar la pacienții cu NF1[78].

Tabloul clinic al tumorilor neurogene este reprezentat de simptomatologia determinată de efectul compresiv și invaziv al acestora asupra structurilor adiacente (durere toracică, disfagie, disfonie, dispnee, tulburări neurologie, rareori sindrom Horner, hemoragie mediastinală, pleurezie sau SIADH), asociată cu manifestările clinice ale neurofibromatozei (pete tegumentare cu aspect *café-au-lait*, multiple formațiuni tumorale cutanate, nodulii Lisch). În cazul leziunilor maligne, simptomatologia sistemică cu alterarea stării generale, inapetență, scădere ponderală, febra, transpirațiile nocturne și adenopatiile completează tabloul clinic.

Diagnosticul este stabilit de obicei pe aspectele clinice, istoricul de NF și aspectele radiologice ale tumorii. Radiografia toracică este prima investigație efectuată la un pacient cu simptomatologie toracică. Incidența laterală este folosită pentru a determina compartimentul mediastinal implicat. Imagistica prin rezonanță magnetică este folosită atât în diagnosticul inițial al tumorii, cât și pentru urmărirea evoluției după tratament. Rezonanța magnetică este o investigație superioară tomografiei computerizate pentru investigarea tumorilor neurogene, oferind informații precise despre localizare, extensia tumorală, evaluarea leziunilor reziduale și recurența tumorii după tratament.

Tratamentul tumorilor benigne constă în rezecție chirurgicală. Embolizarea tumorilor gigante poate fi folosită pentru reducerea dimensiunii tumorale, în scopul facilitării exciziei chirurgicale.

Tratamentul neurofibroamelor plexiforme mediastinale asimptomatice este non-chirurgical, din cauza leziunilor multiple care fac rezecția chirurgicală dificilă și incompletă, conducând la recurență tumorală.

Listă de abrevieri

AFP = Alfa-fetoproteina
HCG = Gonadotropina corionică umană
IPI = Indicele de prognostic internațional
LH = Limfom Hodgkin
MEN I = Neoplazia multiplă endocrină tip I
MEN IV = Neoplazia multiplă endocrină tip IV
MUM = Oncogena mielomului multiplu 1
NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*
NF1 = Neurofibromatoza tip 1
NF2 = Neurofibromatoza tip 2
LNH = Limfom non-Hodgkin
SIADH = Sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic
TRA-1-60 = Antigenul de respingere a tumorii 1 (TRA-1-60)
VATS = Chirurgie toracoscopică video-asistată

Bibliografie

1. Jones J, Yap J, Hacking C, et al. Mediastinum. Reference article, Radiopaedia.org (accesat pe 02 Nov 2023). https://doi.org/10.53347/rID-14548
2. Carter BW, Benveniste MF, Madan R, et al. ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masses. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America*, Inc. 2017;37 (2): 413-436.
3. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. The mediastinum. Fraser and Paré's Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th edition. WB Saunders; Philadelphia, PA: pp. 196–234. 1999

4. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13 (4):531-9.
5. Escalante CP. Causes and management of superior vena cava syndrome. *Oncology* (Williston Park). 1993;7(6):61-8; discussion 71-2, 75-7.
6. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena cava syndrome. *J Clin Oncol.* 1984;2(8):961-9
7. Abner A. Approach to the patient who presents with superior vena cava obstruction. *Chest.* 1993;103 (4 Suppl):394S-397S.
8. Flounders JA. Oncology emergency modules: superior vena cava syndrome. *Oncol Nurs Forum.* 2003;30(4):E84-90.
9. Urban T, Lebeau B, Chastang C, Leclerc P, Botto MJ, Sauvaget J. Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. *Arch Intern Med.* 1993;153 (3):384-7.
10. Akoglu H, Yilmaz R, Peynircioglu B, Arici M, Kirkpantur A, Cil B, Altun B, Turgan C. A rare complication of hemodialysis catheters: superior vena cava syndrome. *Hemodial Int.* 2007;11(4):385-91.
11. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(4):531-9.
12. Baskaralingam A, Nicod L, Manzoni R. Parésies et paralysies diaphragmatiques [Diaphragmatic paralysis and paresis: review]. *Rev Med Suisse.* 2020;16(705):1646-1651.
13. Erdoğan S, Kalın S. Hashimoto encephalopathy. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018;46(5):402-405.
14. Ulku R, Onat S, Balci A, Eren N. Phrenic nerve injury after blunt trauma. *Int Surg.* 2005;90(2):93-5.
15. Han KY, Bang HJ. Exercise therapy for a patient with persistent dyspnea after combined traumatic diaphragmatic rupture and phrenic nerve injury. *PM R.* 2015;7(2):214-7.
16. Khan A, Morgenthaler TI, Ramar K. Sleep disordered breathing in isolated unilateral and bilateral diaphragmatic dysfunction. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(5):509-15.
17. Hirota R, Terashima Y, Ohnishi H, et al. Prognostic factors for respiratory dysfunction for cervical spinal cord injury and/or cervical fractures in elderly patients: a multicenter survey. *Global Spine J.* 2022;21925682221095470.
18. Haller JM, Iwanik M, Shen FH. Clinically relevant anatomy of recurrent laryngeal nerve. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(2):97-100.
19. Dankbaar JW, Pameijer FA. Vocal cord paralysis: anatomy, imaging and pathology. *Insights Imaging.* 2014;5(6):743-51.
20. Zardi EM, Pipita ME, Afeltra A. Mediastinal syndrome: A report of three cases. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2237-2240.
21. Heikkinen J, Milger K, Alejandre-Lafont E, et al. Cardiovocal syndrome (Ortner's syndrome) associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and giant pulmonary artery aneurysm: case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2012;2012:230736.
22. Coene LN. Mechanisms of brachial plexus lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 1993;95:24-29.
23. Reede DL, Garcon E, Smoker WR, Kardon R. Horner's syndrome: clinical and radiographic evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18(2):369-85, xi.
24. Khan Z, Bollu PC. Horner Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
25. Kenny BJ, Bordoni B. Neuroanatomy, Cranial Nerve 10 (Vagus Nerve) [Updated 2022 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
26. Landau O, Chamberlain DW, Kennedy RS, Pearson FG, Keshavjee S. Mediastinal parathyroid cysts. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):951-3.
27. Magalhães MG, Alves LM, Alcantara LF, Bezerra MM. Post-operative mediastinitis in a Heart Hospital of Recife: contributions for nursing care. *Rev Esc Enferm USP.* 2012;46(4):865-71.
28. Cross MR, Greenwald MF, Dahhan A. Esophageal perforation and acute bacterial mediastinitis: other causes of chest pain that can be easily missed. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(32):e1232.
29. Jolles H, Henry DA, Roberson JP, Cole TJ, Spratt JA. Mediastinitis following median sternotomy: CT findings. *Radio logy.* 1996;201(2):463-6.
30. Ambrosch A. [Rational antibiotic treatment of mediastinitis]. *Chirurg.* 2016;87(6):497-503.
31. Cross MR, Greenwald MF, Dahhan A. Esophageal perforation and acute bacterial mediastinitis: other causes of chest pain that can be easily missed. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(32):e1232.
32. Prado-Calleros HM, Jiménez-Fuentes E, Jiménez-Escobar I. Descending necrotizing mediastinitis: Systematic review on its treatment in the last 6 years, 75 years after its description. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E2275-83.
33. Chopra V, Garg N, Mrigpuri P. Spontaneous pneumopericardium an unusual complication in a patient of HIV and pulmonary tuberculosis. *Lung India.* 2013;30(2):148-50.

34. Iteen AJ, Bianchi W, Sharman T. Pneumomediastinum. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
35. Zachariah S, Gharahbaghian L, Perera P, Joshi N. Spontaneous pneumomediastinum on bedside ultrasound: case report and review of the literature. *West J Emerg Med.* 2015;16(2):321-4.
36. Priola AM, Priola SM, Cardinale L, Cataldi A, Fava C. The anterior mediastinum: diseases. *Radiol Med.* 2006;111(3):312-42.
37. Almeida PT, Heller D. Anterior Mediastinal Mass. [Updated 2023 Feb 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546608/.
38. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest.* 2005;128(4):2893-909.
39. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer.* 2003;105(4):546-51.
40. Marom EM, Milito MA, Moran CA, et al. Computed tomography findings predicting invasiveness of thymoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(7):1274-81.
41. Kubota K, Yamada S, Kondo T, et al. PET imaging of primary mediastinal tumours. *Br J Cancer.* 1996;73(7):882-6.
42. [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thymomas and Thymic Carcinomas, Version 1.2023. National Comprehensive Cancer Network.
43. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii120–3.
44. Wang X, Chen K, Li X et al. Clinical features, diagnosis and thoracoscopic surgical treatment of thymic cysts. *J Thorac Dis.* 2017;9(12):5203-11.
45. Henschke C, Lee I, Wu N et al. CT screening for lung cancer: prevalence and incidence of mediastinal masses. *Radiology.* 2006;239(2):586-90.
46. Nichols CR. Mediastinal germ cell tumors. Clinical features and biologic correlates. *Chest.* 1991;99(2):472–479.
47. Dulmet EM, Macchiarini P, Suc B, Verley JM. Germ cell tumors of the mediastinum. A 30-year experience. *Cancer.* 1993;72(6): 1894–1901.
48. Romagnani E, Gallerani E, Cavalli F. Mediastinal mature teratoma with an immature component-what about the treatment? *Ann. Oncol.* 2006;17(10):1602-4.
49. Danaher L, Silverstone L, El-Feky M, et al. Mediastinal teratoma. Reference article, Radiopaedia.org (accesat pe 02 Nov 2023).https://doi.org/10.53347/rID-9192.
50. Kang J, Mashaal H, Anjum F. Mediastinal Germ Cell Tumors. [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563232/
51. Takahashi K, Al-Janabi NJ. Computed tomography and magnetic resonance imaging of mediastinal tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(6):1325-39.
52. Bonouvrie K, van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2020;2020:18.
53. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1864-73.
54. Rashdan S, Einhorn LH. Salvage therapy for patients with germ cell tumor. *J Oncol Pract.* 2016;12(5):437-43.
55. Moka D, Voth E, Dietlein M et al. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery.* 2000; 128: 29–35.
56. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665–670.
57. Aggarwal R, Rao S, Dhawan S, Bhalla S, Kumar A, Chopra P. Primary mediastinal lymphomas, their morphological features and comparative evaluation. *Lung India.* 2017;34(1):19-24.
58. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
59. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127 (20):2375-90.
60. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol.* 2004;5(1):11-8
61. Fishman EK, Kuhlman JE, Jones RJ. CT of lymphoma: spectrum of disease. *Radiographics* 1991;11:647–69.
62. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:318–27

63. Pfau D, Smith DA, Beck R, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a review for radiologists. *Am J Roentgenol.* 2019;213(5):W194–210.

64. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(8):782–90.

65. Chan EHL, Koh LP, Lee J, et al. Real-world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2019;8(10):4626–32.

66. Zhou H, Xu-Monette ZY, Xiao L, et al. Prognostic factors, therapeutic approaches, and distinct immunobiologic features in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma on long-term follow-up. *Blood Cancer J.* 2020;10, 49.

67. De Luca G, Martucci N, Rocco G. Cysts of the Middle Mediastinum. In: Franco R, Zito Marino F, Giordano A. (eds) The Mediastinal Mass. *Current Clinical Pathology.* 2018, Humana, Cham.

68. Meredith A, Zazai IK, Kyriakopoulos C. Pericardial Cyst. [Updated 2023 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562287/

69. Limaiem F, Mlika M. Bronchogenic Cyst. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536973/

70. Chan M, Zavala SR. Esophageal Cyst. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549813/

71. Park JG, Aubry MC, Godfrey JA, Midthun DE. Mediastinal lymphangioma: Mayo Clinic experience of 25 cases. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(9):1197-203.

72. Dionísio AC, Gomes R, Cernadas E, et al. Giant cystic mediastinal lymphangioma. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2019;24;7(1):001323.

73. Obasi PC, Hebra A, Varela JC. Excision of esophageal duplication cysts with robotic-assisted thoracoscopic surgery. *JSLS.* 2011;15(2):244-7.

74. Tang X, Jiang B, Gong W. Endoscopic submucosal tunnel dissection of a bronchogenic esophageal cyst. *Endoscopy.* 2014;46 Suppl 1 UCTN:E626-7.

75. Reed JC, Hallet KK, Feigin DS. Neural tumors of the thorax: subject review from the AFIP. *Radiology.* 1978;126 (1): 9-17.

76. Stemmer-Rachamimov AO, Jo VY, Rodriguez FJ, Reuss DE, Schwannoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6).

77. Sharma S, Shah JS, Bali H. Malignant peripheral nerve sheath tumor: A rare malignancy. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020;24(Suppl 1):S86-S90.

78. Weerakkody Y, Ranchod A, Abdeldjalil B, et al. Peripheral nerve sheath tumor. Reference article, Radiopaedia.org (accesat pe 02 Nov 2023).https://doi.org/10.53347/rID-41896

Capitolul 8
Bolile pulmonare interstițiale fibrozante

Ondin I.R. Zaharia

Definiție

Afecțiunile pulmonare interstițiale reprezintă un grup eterogen de boli inflamatorii, proliferative și fibrozante care afectează interstițiul pulmonar și conduc la compromiterea funcției pulmonare, cu apariția și progresia insuficienței respiratorii și complicațiilor letale ale acesteia.

Interstițiul pulmonar se definește ca un complex anatomic care include bronhiolele terminale, vasele adiacente (arteriole/venule), nervi și limfatice, totul solidarizat într-un schelet de țesut conjunctiv, la care se adaugă unitățile alveolo-capilare. Aspectul microscopic al interstițiului pulmonar normal este ilustrat în Fig. 1.

Epidemiologie

Bolile pulmonare interstițiale sunt neuniform distribuite la nivel mondial, cu relativa dominanță la sexul masculin. Studiile epidemiologice sunt dificil de generalizat, dată fiind etiologia foarte variată a bolii. Statisticile provenite din Statele Unite ale Americii arată o incidență anuală medie de peste $80\%_{ooo}$ pentru bărbați și $67\%_{ooo}$ pentru femei[1]. Cea mai frecventă boală pulmonară interstițială este fibroza pulmonară idiopatică, ce reprezintă 30% din totalitatea bolilor interstițiale pulmonare fibrozante difuze[1].

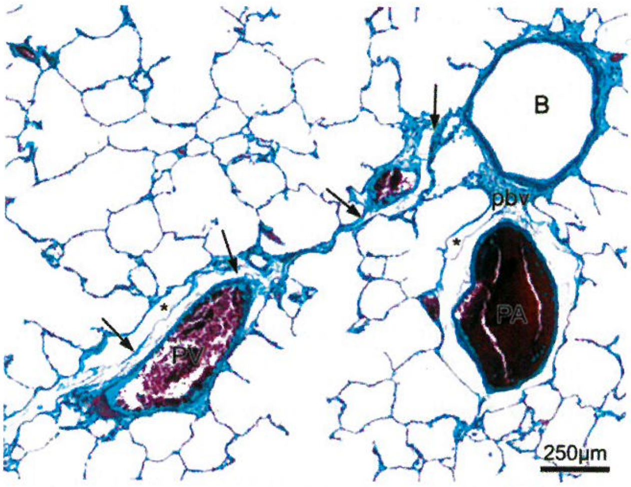


FIGURA 1. Histologia normală a interstițiului pulmonar (microscopie optică).
B, bronhiolă; PA, arteriolă pulmonară; PV, venulă pulmonară; desenul reticulat, alveole pulmonare

Etiologie

Din punct de vedere etiologic, bolile interstițiale pulmonare se clasifică în:

- ***Cu etiologie cunoscută***
  - Expunerea la compuși anorganici – pneumoconioze (azbest, dioxid de siliciu, săruri de metale grele, carbon)
  - Expunerea la compuși organici – pneumopatiile de hipersensibilizare („plămânul crescătorului de porumbei“, „plămânul fermierului“, „plămânul pădurarului“, micobacteriile)
  - Altele – fumatul, care mai rar generează boală interstițială fibrozantă
  - Boli pulmonare interstițiale induse de medicamente
- ***Cu etiologie necunoscută***
  - Boli pulmonare interstițiale idiopatice
    - Fibroza pulmonară idiopatică
    - Pneumonia interstițială nespecifică
    - Pneumonia condensantă nespecifică
    - Pneumonia interstițială descuamativă
    - Pneumopatia interstițială cu limfocite
  - Vasculite sistemice
  - Limfangioleiomiomatoza
  - Sarcoidoza
- ***Bolile pulmonare interstițiale asociate colagenozelor*** (sclerodermia, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, dermatomiozita, sindromul Sjögren, boala mixtă a țesutului conjunctiv, spondilita anchilozantă).

Din punct de vedere al evoluției temporale, bolile pulmonare interstițiale se clasifică în:

- Acute (pneumonia condensantă idiopatică, pneumopatiile de hipersensibilizare, pneumoniile interstițiale acute).

- Cronice (fibroza pulmonară idiopatică, pneumopatia interstițială nespecifică, pneumonia interstițială descuamativă, pneumonia cronică de hipersensibilizare, pneumonia interstițială cu limfocite, determinarea pulmonară a vasculitelor sistemice, sarcoidoza).

Fiziopatologie

Bolile pulmonare interstițiale cronice, cu sau fără agent etiologic, induc activarea celulelor inflamației (neutrofile, limfocite, eozinofile). Celulele inflamatoare activate generează mediatori proinflamatori și factori de creștere (citokine și chemokine), al căror efect induce inflamația locală urmată de necroze, cu punct final reprezentat de fibroza colagenică extensivă (Fig. 2).

Rezultatul morfologic al proceselor menționate conduce – din punct de vedere fiziopatologic – la creșterea dimensiunii suprafeței de schimb gazos, care generează tulburare de difuziune, respectiv bloc alveolo-capilar. Impactul blocului alveolo-capilar, prin fibroza interstițială, generează sindrom ventilator restrictiv și tulburare de difuziune a gazelor, care conduc la insuficiență respiratorie progresivă. Insuficiența respiratorie cronică determină hipertensiune arterială pulmonară, cu apariția cordului pulmonar cronic și a insuficienței cardiace, cu toată constelația de complicații letale ale acestor entități.

Hipoxemia, care definește insuficiența respiratorie, determină reflexul de vasoconstricție arterială pulmonară. Creșterea rezistenței în circulația arterială pulmonară, determinată de hipoxemie, generează remodelarea cordului drept, conducând la cord pulmonar cronic, care, progresiv, se decompensează, inducând insuficiență cardiacă. Acesta este mecanismul care pune laolaltă afectarea cordului în bolile pulmonare hipoxemiante, în general, și în bolile pulmonare interstițiale, în special.

Concluzionând, din punct de vedere fiziopatologic, bolile pulmonare interstițiale sunt guvernate de trei procese: inflamație, necroză, fibroză (dominant). Modificările morfologice menționate conduc la insuficiență respiratorie progresivă, al cărei principal mecanism este reprezentat de blocul alveolo-capilar (tulburare de difuziune). Acest mecanism fiziopatologic de inducere a insuficienței respiratorii se aplică indiferent de etiologia bolii interstițiale pulmonare.

Manifestări clinice generale

Manifestările clinice ale bolilor pulmonare interstițiale depind de stadiul bolii, etiologia sa și nivelul de severitate a insuficienței repiratorii.

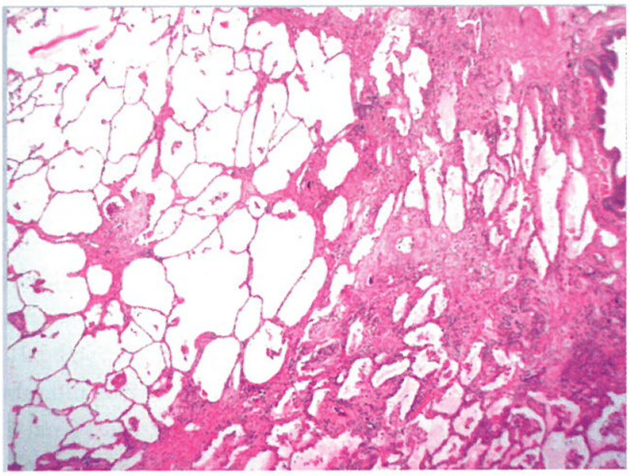


FIGURA 2. Fibroză colagenică extensivă la nivel alveolo-acinar.

1. Dispneea progresivă de efort, corelată cu severitatea afecțiunii. Mecanismele dispneei sunt explicate inițial de încărcarea fibroasă progresivă a parenchimului pulmonar, care stimulează receptorii de întindere din structurile conjunctive pulmonare. În stadiile avansate ale bolii pulmonare fibrozante, mecanismul dispneei este generat și de prezența insuficienței respiratorii, respectiv a reducerii presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial. Mai departe, este necesară diferențierea dispneei de o cauză cardiacă independentă de boala pulmonară sau de coexistența celor două entități.
2. Fatigabilitatea (oboseala) – simptomul este cvasiprezent la pacienții cu boală pulmonară interstițială în stadii medii-avansate și este indus de hipoxemia mușchilor scheletici. În același sens, pot apărea tulburări ale psihismului, generate de hipoxemia manifestată la nivelul sistemului nervos central.
3. Tusea seacă (95% din cazuri) – explicată de inflamația și încărcarea fibroasă a interstițiilor pulmonare, care irită receptorii tusigeni.
4. Durerile pleurale – sunt simptome mai rare în bolile pulmonare interstițiale, fiind prezente în histiocitoză și leiomiomatoză. Hemoptizia la un pacient cu suspiciune de boală pulmonară interstițială restrânge paleta diagnostică, fiind asociată mai frecvent lupusului eritematos sistemic, granulomatozei Wegener, sindromului Goodpasture.

Examenul clinic variază de la asimptomatic până la prezența de raluri de tip *velcro*. Ralurile *velcro* sunt clinic asemănătoare cu ralurile crepitante sau subcrepitante fine și sunt determinate de tensionarea inspiratorie a interstițiilor fibrozate.

Wheezingul este rar întâlnit în bolile pulmonare interstițiale, dar, atunci când apare, sugerează entități alergice sau de hipersensibilizare, precum și angeita cu eozinofile (sindromul Churg-Strauss).

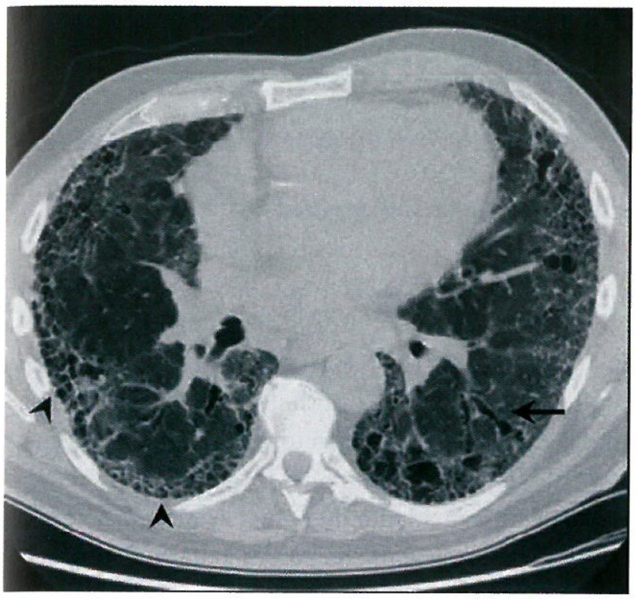


FIGURA 3. Aspect de plămân „în fagure", cu leziuni fibroase trabeculare sub-pleurale, la nivelul lobilor inferiori, bilateral, sugerând fibroză pulmonară idiopatică.

În funcție de momentul examinării, pacienții prezintă semne variabile de insuficiență respiratorie cronică, cu sau fără existența semnelor de cord pulmonar cronic.

Diagnosticul pozitiv

- Anamneza/examenul clinic;
- Probe biologice – frecvent nespecifice;
  - Investigațiile uzuale pot arăta sindrom inflamator moderat;
  - În funcție de tabloul clinic, investigațiile biologice vor fi orientate către afecțiuni sistemice cu determinare pulmonară (lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, vasculite sistemice etc.);
- Electrocardiograma – poate fi normală sau poate identifica elemente de suprasarcină a cordului drept (hipertrofie ventriculară dreaptă), suprasarcină atrială dreaptă, în funcție de stadiul evolutiv al bolii pulmonare.
- Determinarea gazelor sangvine și echilibrului acido-bazic sunt utile în cuantificarea severității insuficienței respiratorii, la fel ca DLCO, corelat cu severitatea tulburării de difuziune.
- Explorări imagistice:
  - Examenul radiologic
    - În bolile pulmonare interstițiale, examenul radiologic este nespecific, dar întotdeauna anormal. Este întotdeauna importantă dinamica temporală și localizarea predominantă a modificărilor radiologice.
    - Modificările radiologice precoce sunt caracterizate de prezența aspectului reticular sau reticulo-nodular cu distribuție variabilă, relativ specifică pentru tipul de boală pulmonară cronică interstițială.
    - Ulterior, aspectul radiologic devine „de sticlă mată", până la stadiul avansat de evoluție, care este de „pulmon în fagure".
    - Din punctul de vedere al localizării leziunilor radiologice, lobii superiori sunt predominant afectați în sarcoidoză, histiocitoză, silicoză, pneumoniile de hipersensibilizare. Câmpurile pulmonare medii/inferioare sugerează fibroză pulmonară idiopatică, plămân reumatoid, sclerodermie. Imaginile nodulare sunt întâlnite în artrita reumatoidă, sarcoidoză, pneumopatia cu eozinofile.
  - Tomografia computerizată (CT) axială de înaltă rezoluție

    Orice pacient cu suspiciune de boală interstițială pulmonară necesită CT pulmonară de înaltă rezoluție, din următoarele motive:
    - CT este net superioară radiografiei pulmonare standard; a nu se ignora valoarea, fie ea nespecifică, a radiografiei pulmonare standard;
    - CT permite diferențierea leziunilor active inflamatorii, reversibile, de fibroza ireversibilă;
    - Deși CT nu descoperă bolile pulmonare interstițiale cronice incipiente, poate permite, totuși, diagnosticul precoce al acestora;
    - CT facilitează diagnosticul diferențial al bolii și indică zonele pulmonare favorabile pentru biopsie și lavaj bronhoalveolar.
    - CT are valoare incontestabilă în diagnosticul bolilor pulmonare interstițiale idiopatice (Fig. 3).
  - Testele funcționale pulmonare:
    - Spirometria este o investigație uzuală în orice boală pulmonară.

      Spirometria la pacienții cu boală pulmonară interstițială este dominată de **restricția ventilatorie**, fără sindrom ventilator obstructiv. Prezența sindromului obstructiv necesită diagnosticul diferențial cu afecțiuni pulmonare obstructive (boala pulmonară obstructivă cronică), iar dominanta sindromului obstructiv spirometric necesită reevaluarea suspiciunii de boală interstițială.

      În boala interstițială pulmonară, prezența sindromului obstructiv sugerează sindromul Churg-Strauss sau pneumonitele cu eozinofile, ori pneumoniile de hipersensibilizare.
    - Pletismografia este utilă în cazuri selectate, pentru identificarea sindromului restrictiv.

- Investigațiile invazive/chirurgicale:
  - Bronhoscopia – reprezintă o investigație uzuală la pacientul cu suspiciune de boală pulmonară interstițială. Motivele generale de practicare a bronhoscopiei sunt:
    - Identificarea etiologiei;
    - Identificarea tipului de inflamație;
    - Identificarea zonelor de biopsie;
    - Conduita necesară diagnosticului diferențial.

    Bronhoscopia permite accesul la lavajul bronhoalveolar și prelevarea pieselor pentru analiza histopatologică.
  - Biopsia transbronșică, în situațiile în care este posibilă.
  - Biopsia cu ac fin, sub ghidaj CT, transtoracică.
  - Toracoscopia endoscopică
  - Laparotomia exploratorie, în condițiile în care metodele precedente nu au dus la niciun rezultat.

Principii generale de tratament

Terapia bolilor pulmonare interstițiale depinde de etiologia acestora, acolo unde este identificată, tratamentul este țintit asupra bolii de bază.

- Luând în considerare componenta inflamatorie-fibrozantă a acestor afecțiuni, tratamentul corticonic este oarecum eficient în entitățile secundare (pneumoniile cu eozinofile, limfocite, pneumoniile de hipersensibilizare, pneumopatiile post-iradiere, leziunile iatrogene și vasculitele primitive sau cele din colagenozele majore);
- Terapiile biologice;
- Medicamentele citotoxice;
- Pentru bolile interstițiale pulmonare avansate, care asociază fibroza extensivă cu hipertensiunea pulmonară severă, la pacienții fără alte comorbidități, se ia în considerare posibilitatea transplantului cord-pulmon;
- Terapia adjuvantă a afecțiunilor intercurente, a insuficienței respiratorii cronice și a cordului pulmonar cronic;
- Kinetoterapie respiratorie.

Entitățile clinice reprezentative

Pneumopatiile interstițiale cronice sunt afecțiuni pulmonare relativ rare, reprezentând o zonă de nișă a pneumologiei. Vom prezenta pe scurt principiile de diagnostic și tratament ale principalelor entitățiale pneumopatiilor interstițiale, primitive și secundare, care pot apărea în practica clinică a medicului internist. Menționăm că nu vom dezvolta punctual determinările secundare pulmonare interstițiale din bolile de colagen, cele asociate medicinei ocupaționale (pneumoconioze), sau altor entități sistemice cu determinare pulmonară.

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI)

Reprezintă o boală pulmonară interstițială rară, de etiologie necunoscută, cu posibili factori genetici asociați cu factori de mediu, dar datele din literatură nu pot tranșa cu certitudine implicarea acestora. FPI are o frecvență de 55-60% din bolile interstițiale idiopatice și aproximativ 30% din totalul bolilor pulmonare interstițiale[1,2]. Este dominantă la bărbați, în deceniul 6 de viață, cu o incidență de 11%$_{000}$ la bărbați și 7,5%$_{000}$ la femei și o prevalență de 20%$_{000}$ la bărbați, respectiv 13%$_{000}$ la femei[1,2].

Manifestările clinice sunt cele comune bolilor interstițiale cronice fibrozante, cu dispnee progresivă de efort, tuse seacă, reducerea progresivă a toleranței la efort și apariția – în stadiile avansate – a semnelor de insuficiență respiratorie, cord pulmonar cronic și insuficiență cardiacă.

Corelat cu datele anamnestice și clinice menționate, prezența ralurilor velcro poate avea valoare diagnostică, în special în formele avansate de boală.

Probele funcționale ventilatorii arată sindrom de disfuncție ventilatorie restrictivă, fără sindrom obstructiv. Prezența disfuncției ventilatorii obstructive necesită reevaluarea diagnosticului de boală pulmonară interstițială fibrozantă.

Radiologic, boala se caracterizează prin leziuni fibroase, trabeculate, cu dispoziție subpleurală, situate la nivelul lobilor inferiori, cu progresiune rapidă către aspectul de plămân „în fagure" (Fig. 4, 5).

Este de precizat că examenul radiologic standard și CT de înaltă rezoluție nu sunt suficiente pentru diagnosticul de certitudine al afecțiunii, diagnostic care necesită investigații suplimentare (bronhoscopie, biopsii, investigații histopatologice)[3,4].

Bronhoscopia

Este o investigație principial necesară, deoarece oferă acces la biopsie, lavaj bronhoalveolar și facilitează diagnosticul diferențial. Analiza lichidului de lavaj la un pacient cu FPI arată predominanța neutrofilelor. Analiza histologică a pieselor de biopsie evidențiază infiltrat celular inflamator relativ sărac, dar cu proliferare conjunctivă importantă, care conduce practic la pierderea funcției pulmonare.

Profilul biologic

În FPI, probele biologice sunt nespecifice. Se poate evidenția sindrom inflamator moderat și, în funcție

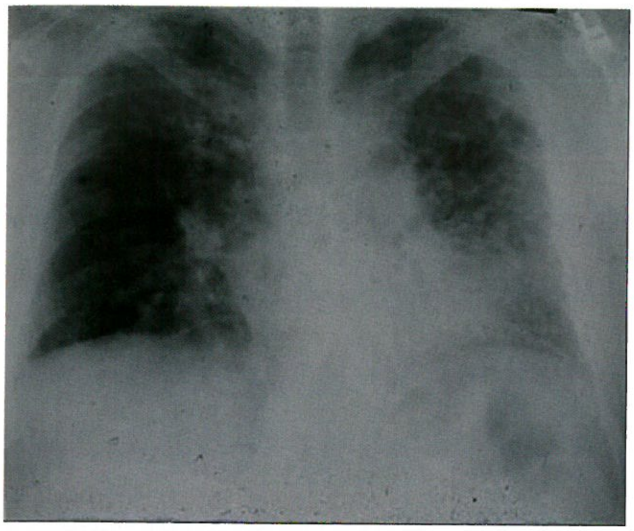


FIGURA 4. Aspectul radiologic la un pacient cu fibroză pulmonară idiopatică (FPI). Se remarcă afectarea dominantă a câmpurilor pulmonare inferioare, cu leziuni fibroase extensive, care compromit morfologia normală a parenchimului. De menționat că aspectul ilustrat nu este punctual diagnostic pentru FPI.

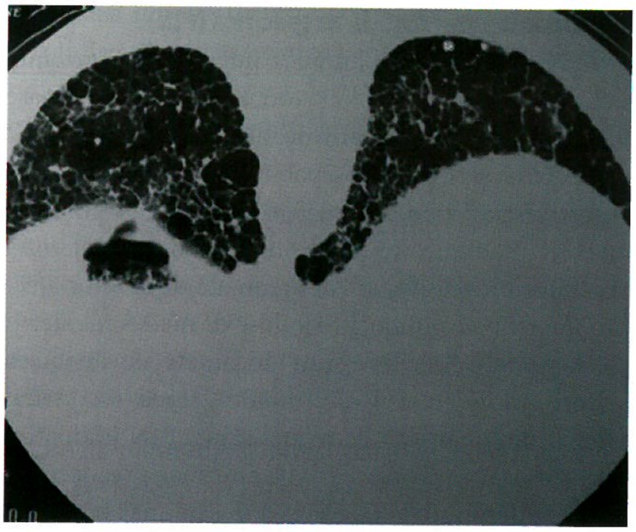


FIGURA 5. Aspect CT de rezoluție înaltă la un pacient cu FPI: imagini fibro-trabeculare la nivelul lobilor inferiori (plămân „în fagure")

de stadiul evolutiv al bolii, stigmate de insuficiență respiratorie (alterarea variabilă a gazelor sangvine și a echilibrului acido-bazic). Probele biologice se vor efectua și în sensul diferențierii bolii de alte entități patologice asemănătoare clinic și imagistic, secundare altor afecțiuni (fibroze secundare expunerii la agenți externi, medicamente, boli infecțioase cronice etc.).

Criteriile de diagnostic al FPI[4]

- Criterii majore:
  - Excluderea oricărei alte cauze de boală pulmonară interstițială;
  - Evidențierea sindromului spirometric restrictiv și a tulburării de difuziune (DLCO);
  - Aspectul CT de fibroză trabeculară cu dispoziție subpleurală în câmpurile pulmonare medii-inferioare, fără imagini de tip „sticlă mată", cu aspect de „fagure";
  - Lichidul de lavaj dominat de neutrofile.
- Criterii minore:
  - Vârsta peste 50 de ani;
  - Dispneea progresivă de efort, neexplicată, fără cauză cardiacă sau de altă natură;
  - Durata simptomelor peste 3 luni;
  - Prezența ralurilor „velcro".

Diagnostic probabil: un criteriu major plus două criterii minore; două criterii majore.

Principii generale de tratament

Demersurile farmacologice ale tratamentului FPI au fost, o lungă perioadă, sortite eșecului. Corticoterapia cu prednison, în doze de atac de 0,5 mg/kgc o lună, urmate de 0,1-0,2 mg/kgc, în asociere cu azatioprina 2 mg/kgc, a ameliorat moderat calitatea vieții, fără să reducă mortalitatea.

Multiple studii clinice incluzând interferon-gama, inhibitori de TNF-alfa (etanercept), bosentan nu au arătat creșterea supraviețuirii pacienților cu FPI.

N-acetil-cisteina, în doze de 1 200-1 800 mg/zi, prin efectele sale antiinflamatoare subtile, pare a ameliora oarecum evoluția letală a bolii, dar fără a avea rezultate clare.

De actualitate în terapia farmacologică a FPI, cu rezultate pozitive asupra supraviețuirii, dovedite de studiile clinice randomizate, sunt nintenanibul (inhibitor de tirozin-kinază, cu efect antiinflamator și antiproliferativ) și pirfenidona (antifibrotic).

Tratamentul adjuvant al FPI presupune profilaxia infecțiilor respiratorii (vaccinare antigripală și antipneumococică) în special și a infecțiilor cu altă localizare în general, prevenirea și tratamentul (acolo unde este cazul) al condițiilor emboligene.

Singura metodă terapeutică care crește supraviețuirea bolnavilor cu FID este transplantul de piesă cardio-pulmonară.

Complicațiile bolii sunt cele induse de insuficiența respiratorie, cordul pulmonar cronic și insuficiența cardiacă și complicații trombotice, omniprezente în fazele avansate ale bolii.

Prognosticul FPI este sumbru, cu supraviețuire la 5 ani de la momentul diagnosticului de sub 30%[4]. Procentul pare a fi ameliorat prin terapia nintedanib/pirfenidonă și, desigur, transplantul de piesă cardio-pulmonară, în măsura în care aceasta este disponibilă.

Un prognostic mai bun îl prezintă pacienții cu un grad mai redus de fibroză la CT cu rezoluție înaltă, respectiv cei cu insuficiență respiratorie mai puțin severă.

Pneumonia interstițială nespecifică (PIN)

PIN este o boală pulmonară interstițială fibrozantă descrisă în asociere cu boli autoimune cu determinare vasculară și pneumopatii de hipersensibilizare, dar poate exista și ca entitate separată, primitiv pulmonară. A fost descrisă ca o complicație pulmonară a polimiozitei, dermatomiozitei, sindromului Sjögren, sclerozei sistemice progresive, artritei reumatoide și unor afectări interstițiale pulmonare induse de medicamente.

Acuzele bolnavilor sunt dominate de dispneea progresivă de efort și tuse cronică, seacă. Examenul clinic pulmonar este de regulă sărac. PIN idiopatică este o boală rară. Apare la vârste mai precoce față de FPI (deceniul 4-5 de viață) și este mai frecventă la femei. Studii epidemiologice limitate, europene, arată o frecvență de aproximativ 10%$_{000}$[3]. Examenul clinic general sugerează etiologia probabilă (dermatomiozită, artrită reumatoidă, scleroză sistemică progresivă), care necesită investigații biologice specifice, în funcție de suspiciunea clinică. PIN se corelează frecvent cu pneumopatiile de hipersensibilizare, investigațiile alergologice fiind necesare în vederea identificării agentului cauzal.

Modificările imagistice sunt dominate de aspectul de „sticlă mată" în regiunile pulmonare bazale, simetrice, cu prezența bronșiectaziilor de tracțiune, cu imagini fibro-reticulare asociate (Fig. 6).

Spirometria arată disfuncție ventilatorie restrictivă, fără prezența obstrucției, aspect funcțional comun majorității bolilor interstițiale fibrozante.

Histologic, PIN prezintă o formă celulară și o formă fibrotică, cu evoluție mai severă către insuficiență respiratorie. Analiza lichidului de lavaj bronhoalveolar arată un hibrid celular cu limfocite, plasmocite, macrofage și o proporție redusă de neutrofile, care infiltrează predominant interstițiile bronho-vasculare.

Diagnosticul pozitiv se face pe baze clinice, comune bolilor pulmonare interstițiale, corelarea cu alte afecțiuni sistemice cu determinare pulmonară, evidențierea modificărilor imagistice cu aspect de „sticlă mată" și bronșiectazii de tracțiune în câmpurile pulmonare inferioare. Bronhoscopia cu lavaj și biopsie și biopsia pulmonară sub ghidaj CT sau toracoscopic au indicație limitată, fiind aplicabile în cazurile neclare.

Diagnosticul diferențial se face cu FPI, ale cărei evoluție, prognostic și tratament sunt diferite, precum și cu eventualele entități primare (pneumonii de hipersensibilizare, colagenoze etc.) care să inducă PIN, fapt important în abordarea tratamentului.

Evoluție. Prognostic

Evoluția PIN este variabilă, depinzând de severitatea și răspunsul la tratament al afecțiunii inductoare.

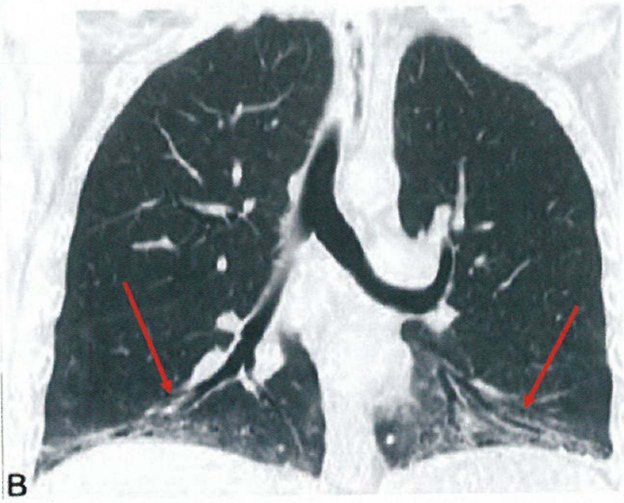


FIGURA 6. Examen CT la pacient cu PIN, aspect de „sticlă mată" bazal bilateral, cu bronșiectazii de tracțiune

Formele PIN celulare au, de regulă, evoluție și prognostic favorabile comparativ cu formele predominant fibrotice, care asociază deteriorarea accelerată a funcției pulmonare.

În PIN, corelat cu etiologia, supraviețuirea la 5 ani, sub tratament este de 75-80%[4].

Complicațiile bolii sunt cele legate de progresia insuficienței respiratorii și apariția cordului pulmonar cronic și insuficienței cardiace, precum și de complicațiile bolii de bază, generatoare a PIN.

Tratament

Principii de tratament

Tratamentul PIN depinde de cauza inductoare, acolo unde aceasta există. În formele idiopatice de PIN, eficacitatea terapiei depinde de tipul histologic dominant al bolii. PIN celulară răspunde mai bine la tratament decât forma fibrotică, care asociază leziuni ireversibile.

În PIN secundare altor afecțiuni, tratamentul corect al bolii de bază și încetarea expunerii la agentul inițiator (în pneumopatiile de hipersensibilizare) sunt necesare pentru ameliorarea simptomelor pulmonare.

Tratamentul imunosupresiv și antifibrotic asociat tratamentului corect al bolii de bază reprezintă atitudinea uzuală în terapia PIN.

În acest sens, *corticoterapia* este de primă linie în abordarea farmacologică a PIN. Tratamentele imunosupresive și imunomodulante (azatioprină, micofenolat mofetil, rituximab, tocilizumab, ciclofosfamidă) pot fi utile în cazuri selectate, de regulă în PIN asociate bolilor de sistem, cu componentă imună semnificativă.

Tratamentul antifibrotic cu pirfenidonă și nintedanib poate fi util în formele fibrotice de PIN, asemănătoare fibrozei pulmonare idiopatice.

Oxigenoterapia este indicată la bolnavii cu PIN și insuficiență respiratorie, la fel ca și kinetoterapia respiratorie.

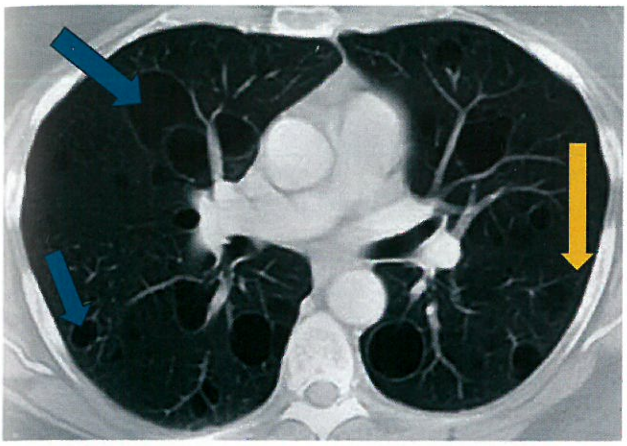


FIGURA 7. CT la un pacient cu boală pulmonară interstițială limfocitară. De observat formațiunile chistice parenchimatoase (*săgețile albastre*) și zonele cu aspect de „sticlă mată".

Profilaxia infecțiilor și condițiilor emboligene este o necesitate la bolnavii cu PIN, prezența acestora agravând semnificativ evoluția negativă a bolii.

Pneumonia cu limfocite

Pneumonia cronică idiopatică cu limfocite este o entitate rară, non-malignă, caracterizată de infiltrația interstițiilor și a unităților de schimb cu limfocite T și B. Afectarea pulmonară care asociază infiltrat limfocitar apare și în limfoproliferările sistemice (leucemia limfatică cronică, limfoamele maligne).

Forma cronică, primitivă, prezintă un aspect clinic nespecific, concordant cu tabloul general al bolilor pulmonare interstițiale. Pacienții prezintă dispnee progresivă de efort și tuse seacă. Examenul clinic pulmonar este sărac. În formele avansate este posibil să apară raluri de fibroză.

Formele secundare de pneumopatie interstițială cu limfocite se întâlnesc în sindromul Sjögren, boala Hashimoto, infecția cu HIV și o serie de boli imunologice (LES, ciroza biliară primitivă).

Probele biologice uzuale nu sunt specifice sau prezintă modificări concordante cu boala de bază care a indus pneumopatia limfocitară (stigmate imunologice de lupus, tiroidită etc.). Gazometria sangvină și echilibrul acido-bazic confirmă și cuantifică severitatea insuficienței respiratorii.

Spirometria arată restricție ventilatorie, respectând cutumele funcționale ale bolilor pulmonare interstițiale.

Investigații imagistice

Explorarea radiologică în pneumopatia cu limfocite este variabilă, depinzând de boala inductoare (unde aceasta există) și de stadiul evolutiv al bolii. Radiografia toracică nu are elemente caracteristice, frecvent fiind prezent desenul reticulo-nodular, care sugerează fibroză interstițio-alveolară. CT cu înaltă rezoluție evidențiază fibroză interstițială cu imagini reticulare, arii cu aspect de „sticlă mată" și prezența de formațiuni microchistice, predominant la nivelul lobilor inferiori (Fig. 7).

Lavajul bronhoalveolar și biopsia pulmonară evidențiază infiltrat limfocitar difuz. În unele cazuri se evidențiază aspectul de „plămân în fagure" și granuloame, fără caracter necrozant.

Diagnosticul diferențial al unei pneumopatii limfocitare include diferențierea între:

- Boală pulmonară interstițială limfocitară infecțioasă (tuberculoză, HIV, fungi, paraziți).
- Boală pulmonară interstițială limfocitară neinfecțioasă:
  - Malignă (limfoproliferări - leucemie limfatică, limfoame maligne).
  - Non-malignă (boli imunologice - lupus, artrită reumatoidă, disglobulinemii, anemii hemolitice, ciroză biliară etc.).

Evoluție. Complicații. Prognostic

Studiile epidemiologice sunt restrânse, dar rezultatele sugerează că bolnavii cu pneumonie limfocitară cronică evoluează pozitiv sub tratament în aproximativ 50% din cazuri; 40% au evoluție nefavorabilă, către complicații letale, într-un interval de 2-4 ani de la momentul diagnosticului[4]. Prognosticul bolii pulmonare depinde în mod direct și de prognosticul afecțiunii care generează pneumopatia limfocitară. În acest sens, determinarea interstițială pulmonară secundară unui proces limfoproliferativ, infecției cu HIV sau lupusului eritematos sistemic are prognostic sumbru.

Complicațiile bolilor pulmonare interstițiale cu limfocite sunt similare cu cele ale celorlalte pneumopatii interstițiale, respectiv complicații pulmonare (infecții, tromboze), și generale, determinate de progresiunea insuficienței respiratorii, apariția cordului pulmonar cronic și a insuficienței cardiace. Desigur, un factor important pentru dezvoltarea complicațiilor la un pacient cu pneumopatie limfocitară este reprezentat de complicațiile bolii de bază (a limfoproliferărilor, HIV etc.).

Principii generale de tratament

Tratamentul pneumopatiilor interstițiale cu limfocite țintește etiologia acestora (boala primară) acolo unde aceasta este cunoscută, sau terapia fiziopatologică, în formele idiopatice.

Terapia de prima linie în formele idiopatice este corticoterapia pe cale generală, cu glucocorticoizi, prednison 1 mg/kgc 8-12 săptămâni și ajustare ulterioară, în funcție de efectul obținut. În infecția cu

HIV este necesară terapia antivirală specifică, cu sau fără corticoterapie asociată. În pneumopatiile cronice interstițiale limfocitare secundare bolilor inflamatorii de sistem, tratamentul privește în principal boala de bază, iar determinarea pulmonară este abordată prin corticoterapie, cu sau fără imunosupresoare, în funcție de condiția etiologică a pacientului.

Pneumopatiile de hipersensibilizare

Pneumopatiile de hipersensibilizare (PIH) sunt boli interstițiale pulmonare generate de un răspuns imun hiperreactiv, în urma expunerii la variate antigene extrinseci. Rezultatul final al acestui răspuns imun este reprezentat de dezvoltarea fibrozei interstițiale pulmonare, cu generarea progresivă a insuficienței respiratorii cronice și dezvoltarea complicațiilor sistemice ale acesteia. Severitatea bolii și a prognosticului acesteia depind de intensitatea expunerii la antigen, durata expunerii și reactivitatea individuală.

Etiologie

Agenții inductori ai PIH sunt numeroși. Menționăm numai câteva exemple.

- Expunerea la mucegaiuri și ciuperci microscopice (Termoactinomycete, *Micropoliosporae spp.* – „plămânul fermierului“, „plămânul pădurarului“, *Aspergillus spp.* – „plămânul crescătorului de ciuperci“, antigene fecale aviare – „plămânul crescătorului de păsări“ etc.)
- Expunerea la compuși organici non-biologici: izocianați.

Epidemiologie

Frecvența PIH este variabilă, depinde și de regiunile, și condițiile în care au fost efectuate studiile statistice. În medie, se consideră că PIH au o frecvență de 0,3-1%$_{ooo}$ în populația generală, cu variații regionale și depinzând de factorii inductori[5]. Cea mai frecventă formă de PIH este întâlnită la crescătorii de păsări (până la 15%)[5]. PIH induse de mucegaiuri și fungi microscopici sunt mai frecvente în țările nordice, cu o frecvență de până la 10%, la fermieri[5].

Tabloul clinic

Aspectul clinic al PIH este variabil, de la forme acute, cu simptome asemănătoare gripei (febră, tuse, mialgii, artralgii, rinoree), apărute la sub 12 ore de la contactul cu factorul cauzal, până la forme cronice, cu tablou tipic, comun BPI.

Investigații paraclinice

Radiologie

Aspectele radiologice ale PIH sunt determinate de formele morfologice ale afecțiunii: forma non-fibrotică și forma cu fibroză interstițială difuză. Forma paucifibrotică arată imagini cu aspect de „sticlă mată“ și imagini nodulare centrilobulare, difuze, simetrice. Se asociază imagini nodulare centrilobulare și aspecte de „air-trapping“ (prin afectare obstructivă bronșiolară) (Fig. 8). Forma fibrotică depinde de momentul evolutiv al bolii și variază de la accentuarea desenului reticular până la aspectul de „plămân în fagure“ (Fig. 9).

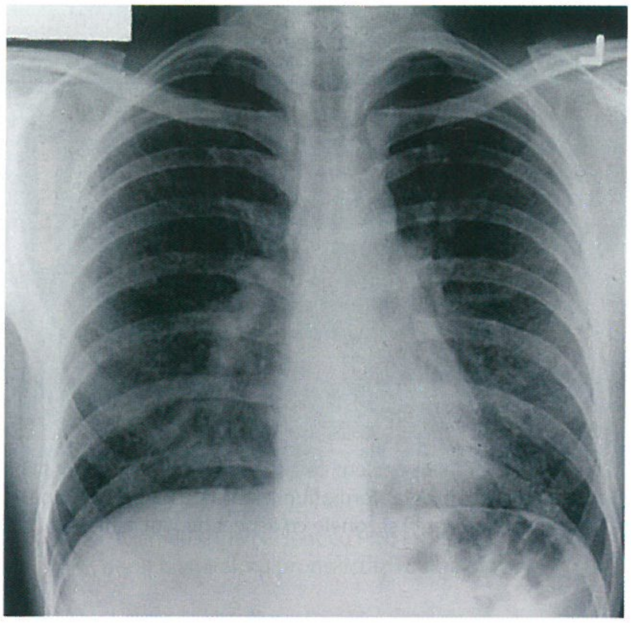


FIGURA 8. PIH, formă acută, cu aspect pseudogripal. Imagini reticulo-micronodulare bazale, la un pacient expus la antigene aviare.

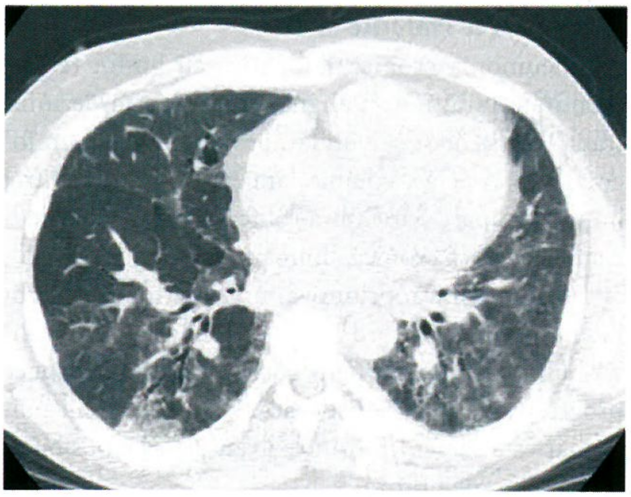


FIGURA 9. Aspect CT de PIH fibrotică, cu imagini de fibroză polimorfe, reticulare-micronodulare, cu zone trabeculare și procese de „air-trapping" (dominant la nivelul lobului inferior stâng și segmentelor postero-bazale drepte)

Spirometrie

Probele funcționale ventilatorii la bolnavii cu PIH pot arăta – în funcție de forma clinică a bolii (acută/subacută sau cronică fibrozantă) – disfuncție ventilatorie restrictivă sau mixtă, cu componentă obstructivă moderată, dependentă de gradul de afectare inflamatorie bronșiolară.

Testele biologice

Probele hematologice în PIH sunt necaracteristice. Hemograma arată leucocitoză discretă-moderată, cu neutrofilie, fără eozinofilie. Analiza lichidului de lavaj bronhoalveolar evidențiază limfo-plasmocite, cu o proporție variabilă de limfocite, până la 70%. Citometria de flux arată un raport limfocite T CD4+/CD8+ subunitar (față de raportul normal de 2-2,5). Sindromul biologic inflamator (proteina C reactivă) este variabil în PIH, mai accentuat în PIH non-fibrotică, în formele subacute, și moderat sau discret în formele cronice, fibrozante ale bolii.

Hipoxemia cu niveluri variabile ale $PaCO_2$, fără modificări notabile ale DLCO, poate fi prezentă, în special în formele cronice, fibrotice ale bolii.

Histopatologie

Analiza pieselor de biopsie pulmonară ale pacienților cu diagnostic neclar arată infiltrat inflamator interstițial cu limfo-plasmocite, mastocite și macrofage, precum și micro-granuloame, fără necroză centrală.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza evidențierii expunerii la un factor inițiator, la un pacient cu profilul clinic sugerând determinare pulmonară interstițială. Dificultatea apare din motive legate de formele acute/subacute ale bolii, care necesită diagnosticul diferențial cu pneumopatii acute sau cronice infecțioase (pneumonii acute virale sau atipice, tuberculoză pulmonară, infecții fungice etc.). Cazurile neclare necesită investigații invazive, de la bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar și biopsie transbronșică până la biopsie pulmonară transtoracică sub ghidaj CT, sau toracotomie exploratorie.

Tratament

Prima linie de tratament constă în suprimarea expunerii la agentul inițiator identificat (reducerea/sevrajul expunerii la mediul aviar, contactul cu medii în care se găsesc produse vegetale predispuse la contaminarea cu mucegaiuri/fungi microscopici etc.).

Tratamentul farmacologic este dominat de corticoterapia sistemică (de exemplu, prednison 0,5 mg/kgc una-două luni, cu reducere progresivă în următoarele două-trei luni). Eficacitatea este mai mare în formele non-fibrotice ale PIH. Forma fibrotică a bolii are răspuns slab la tratament și evoluează către insuficiență respiratorie progresivă și complicațiile sistemice letale ale acesteia.

Prognostic

Prognosticul și evoluția PIH sunt diferite și depind de gradul de fibroză interstițială indus de boală. Observațiile clinice arată că evoluția bolii depinde și de factori geografici, cazurile de PIH de la fermierii nord-americani evoluând mai favorabil sub tratament decât PIH a crescătorilor de păsări din Scandinavia, care progresează nefavorabil, către fibroză pulmonară extinsă și insuficiență respiratorie.

Bolile pulmonare interstițiale induse de medicamente

Afectarea pulmonară interstițială determinată de medicamente este foarte vastă, fiind indusă de medicamente utilizate în oncologie, dar și de medicația amplu folosită în cardiologie, boli infecțioase, reumatologie și psihiatrie.

Mecanismele de producere a bolii pulmonare induse de medicamente sunt:

- Inflamație interstițială mediată umoral sau prin celule inflamatoare activate;
- Activare de enzime proteolitice în detrimentul compușilor fiziologici antiproteazici;
- Creșterea stresului oxidativ (indus în principal de medicamentele antineoplazice);
- Stimularea proliferării fibroase colagenice în interstițiile pulmonare.

Aspectul histopatologic al bolii pulmonare interstițiale determinat de mecanismele menționate este variabil și include:

- Afectare interstițială infiltrativă/fibrotică, cu forme subacute sau cronice;
- Aspecte de pneumonită interstițială cu determinare alveolară focală, condensantă;
- Boală interstițială de hipersensibilizare sau pneumopatie cu eozinofile.

Precizăm că afectarea interstițială generată de unele medicamente utilizate în practica medicală curentă este rară sau foarte rară, dar necesită să fie luată serios în considerație, deoarece leziunile morfologice pulmonare induse de aceste medicamente pot evolua către distrucții parenchimatoase care compromit ireversibil funcția pulmonară. Nu este clar ce categorie de pacienți dezvoltă afectare interstițială, probabil efectul apare pe un fond genetic și imunologic de predispoziție, individual.

Medicamentele frecvent utilizate, generatoare de boală interstițială fibrozantă, în afara medicației antineoplazice, sunt:

- Amiodarona (rareori, în doze mari, peste 1 g/zi);
- Nitrofurantoina (rareori, dar cu proporție semnificativă de evoluție severă);
- Antibiotice (rareori, dar posibil): peniciline, macrolide, cefalosporine, sulfamide;
- Tuberculostatice (izoniazidă);

- Antiinflamatoare nesteroidiene (rar);
- Fenitoină, carbamazepină;
- Metotrexat.

Foarte rar au fost citate cazuri de boală pulmonară interstițială la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I (pneumonie cu eozinofile) și beta-blocante (neselective) (fibroză pulmonară interstițială cu aspect temporal subacut-cronic).

În legătură cu afectarea pulmonară la pacienții oncologici, tratați cu chimioterapice, tratamente biologice și imunoterapie este demonstrat că majoritatea medicamentelor antineoplazice pot induce afectare pulmonară interstițială, cu forme acute (până la sindrom de detresă respiratorie acută) și forme subacute/cronice, cu fibroză progresivă și insuficiență respiratorie. Dezvoltarea bolii pulmonare induse de terapia antineoplazică depinde de reacția și predispoziția individuală.

Toate clasele de medicamente antineoplazice (agenți alchilanți, analogi metabolici - creșterea stresului oxidativ și a inflamației; inhibitori ai degradării microtubulare și ai fusului de diviziune - inhibarea proceselor de reparație interstițio-alveolară; inhibitorii de topoizomerază - inhibarea proceselor de reparație interstițio-alveolară) pot genera boală pulmonară interstițială. Datele din literatură comunică afectarea pulmonară interstițială indusă de anticorpii monoclonali (adalimumab, rituximab), în forme severe, până la detresă respiratorie acută letală.

Caracterele clinice ale afectării pulmonare iatrogene necesită anamneza atentă (dispnee progresivă, tuse seacă, scăderea progresivă a toleranței la efort), corelată cu administrarea medicamentelor potențial generatoare de boală pulmonară interstițială.

Paraclinic, se evidențiază afectarea interstițială pulmonară (sindrom restrictiv la spirometrie, modificări imagistice polimorfe: reticulo-nodulare, microcondensări, imagini de sticlă mată, până la aspectele de plămân în fagure).

Diagnosticul pozitiv

Se bazează pe demonstrarea corelației dintre simptomele clinice, nespecifice, ale unei boli pulmonare interstițiale (subacute/cronice) și administrarea unui medicament care poate genera boală pulmonară interstițială.

Principiile de tratament

Presupun demonstrarea corelației între administrarea medicamentului cauzal și determinarea pulmonară imagistică (nespecifică, polimorfă) și impactul funcțional. În primul rând, se va lua în considerare oprirea medicamentului cauzal și modificarea tratamentului bolii de bază, în paralel cu apelarea la corticoterapie. Răspunsul la corticoterapie depinde de balanța dintre gradul de inflamație versus fibroză. Pacienții cu fibroză extensivă nu răspund la corticoterapie și au un prognostic sumbru.

Pneumonia cronică idiopatică cu eozinofile

Pneumonia cronică cu eozinofile (PCE) este o condiție patologică cu determinare interstițială pulmonară primitivă, cu frecvență dominantă de apariție în deceniul 3-4 de viață, cu predominanță la genul feminin. PCE se corelează cu prezența astmului bronșic, în 50% din cazuri acesta fiind diagnosticat înainte de diagnosticarea PCE. Este de menționat că astmul asociat PCE este mai sever și mai puțin responsiv la tratamentul maximal. PCE se asociază frecvent cu manifestări alergice tegumentare și rino-sinusale.

Diagnostic

Debutul este insidios, dar poate prezenta o evoluție subacută, cu acuze sugerând atopie, cu urticarie, rinoree, grade variabile de dispnee, tuse seacă sau cu expectorație redusă, modificări ale apetitului.

Probele biologice

Hemograma este discret modificată, în sens de leucocitoză discretă, cu eozinofilie variabilă, dar frecvent peste 500 elemente/mm^3. Sindromul inflamator (creșterea proteinei C reactive) și creșterea nivelului plasmatic al IgE se asociază frecvent.

Analiza lichidului de lavaj bronhoalveolar arată celularitate dominată de prezența eozinofilelor (minimum 50%). Examenul microbiologic al sputei și al lichidului de lavaj bronhoalveolar este negativ pentru bacterii, fungi sau paraziți.

Aspecte imagistice

Imaginile radiologice în PCE sunt variabile, mai frecvent ilustrate de zone de condensare bazală, cu dispoziție juxtapleurală, până la arii cu aspect de sticlă mată, situate predominant în câmpurile pulmonare mijlocii-superioare (Fig. 10). De remarcat că sub terapie cu glucocorticoizi, leziunile condensante au caracter fugace. În contextul clinico-biologic sugestiv, absența leziunilor radiologice nu exclude diagnosticul.

Diagnosticul pozitiv și diferențial

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza profilului clinic și anamnestic, a aspectului biologic (eozinofilie sangvină, IgE crescută), analiza lichidului de lavaj (eozinofile predominante) și aspectelor radiologice menționate. Diagnosticul diferențial se face cu bolile infecțioase și parazitare, sarcoidoza și pneumopatiile

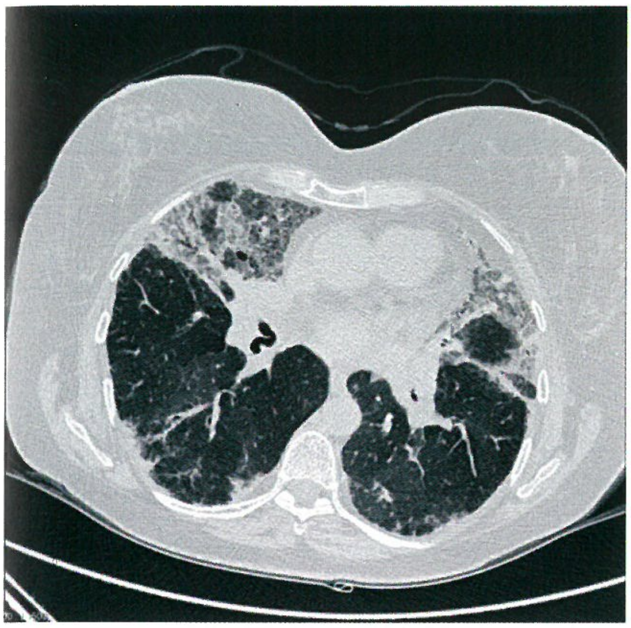


FIGURA 10. Aspect de zone de microcondensare și „sticlă mată" în câmpurile pulmonare mijlocii, cu zone de fibroză, cu dispoziție periferică, bilateral, la un pacient cu PCE.

de hipersensibilizare. Celularitatea lichidului de lavaj bronhoalveolar are valoare semnificativă în diagnosticul diferențial al bolii.

Tratament

Tratamentul PCE necesită corticosteroizi, în special în formele intens simptomatice, dar corticoterapia este luată în primul rând în discuție și în formele mai puțin simptomatice, dată fiind evoluția nefavorabilă a acestora, în lipsa tratamentului, către fibroză extensivă. Formele subacute ale PCE răspund favorabil la cortizon, chiar dacă prezentarea inițială a pacientului este cu simptome severe de insuficiență respiratorie acută. Studiile clinice arată că tratamentul cu corticosteroizi în formele cronice, lent progresive, reduc mortalitatea în PCE. Empiric, se recomandă prednison 0,5 mg/kg/zi, timp de 6-8 săptămâni, cu reducerea progresivă lentă în următoarele 8-10 săptămâni, în funcție de ameliorarea aspectului radiologic și a simptomatologiei. Menținerea până la un an a unei doze minime de prednison, de 5-10 mg, arată rezultate favorabile. Terapiile biologice cu anticorpi monoclonali anti-IL5 și anti-receptori de IL5 (mepolizumab și benralizumab) par să fie eficiente la pacienții care prezintă recăderi sub corticoterapie.

Sarcoidoza pulmonară

Sarcoidoza este o boală sistemică, de etiologie necunoscută, relativ rară, cu determinare toraco-pulmonară în majoritatea covârșitoare a cazurilor (peste 95%). Afecțiunea se caracterizează prin proliferare granulomatoasă și grade variabile de fibroză în țesuturile și organele afectate, determinările pulmonară și ganglionară fiind o regulă. Granuloamele sarcoidiene nu asociază necroză centrală, fapt care le diferențiază de granuloamele tuberculoase, fungice, parazitare, sau cele asociate vasculitei Wegener.

Epidemiologie

Distribuția geografică a bolii este eterogenă. Maladia are frecvență crescută în Scandinavia. În SUA este mai frecventă la afro-americani, iar în Japonia, frecvența afecțiunii este relativ mare, dar boala are predominant determinare cardiacă. Sarcoidoza este mai rară în China, Africa și India[6,7].

Prevalența globală a bolii este de 10-40$\%_{000}$ de locuitori[8]. Mai frecvent, boala este depistată în deceniul 2-4 de viață, dar poate fi identificată la orice grupă de vârstă[9].

Considerații etiologice

Eterogenitatea geografică a bolii sugerează implicarea unui factor de mediu în promovarea și evoluția afecțiunii. Frecvența crescută în țările scandinave a fost asociată cu expunerea la polenuri de conifere, frecvente în pădurile nordice.

Alți factori etiologici posibil implicați în producerea bolii sunt:

- Factorii infecțioși transmisibili (micobacterii, *Propionibacterium acnes*, *Borelia sp.*, *Rickettsia helvetica*, *Chlamydia pneumoniae*, virusuri, fungi, spirochete);
- Factori non-infecțioși posibil implicați: metale (beriliu), pulberi organice, polenuri, expunerea la unele insecticide.

Penetranța familială a bolii apare în 15% din cazuri, implicând gene responsabile de antigenele majore de histocompatibilitate (HLA B8, HLA DR3)[8].

Patogenie

Fiziopatologic, sarcoidoza este o boală generată de hiperactivitatea limfocitului T helper, activat de prezentarea antigenului cauzal de către macrofage. Acest proces generează reacție citokinică (IL-1 (fagic), IL-2 (limfocitar), TNF-α și TGF-β), având drept rezultat final formarea de granuloame sarcoidotice și fibroză în țesuturile și organele afectate.

Manifestări clinice

Determinarea pulmonară a sarcoidozei respectă fenomenele clinice comune fibrozelor pulmonare (dispnee progresivă de efort, tuse seacă, reducerea progresivă a toleranței la efort). În funcție de gradul evolutiv al fibrozei, pot fi prezente semnele de insuficiență respiratorie cronică și cord pulmonar cronic.

Investigații paraclinice

Tabloul hemato-biologic este nespecific. Boala poate să asocieze limfopenie periferică, explicată prin migrarea limfocitelor circulante către situsurile active ale bolii, inclusiv la nivel pulmonar. Biochimic, boala poate genera sindrom inflamator discret. Un element biologic valoros diagnostic este creșterea nivelului circulant al enzimei de conversie a angiotensinei I, sintetizată în exces de celulele granuloamelor. Boala se asociază cu hipercalcemie și hipercalciurie, din cauza creșterii sintezei de 1,25 dihidroxi-colecalciferol de către celulele granuloamelor.

Bronhoscopia nu este neapărat necesară, dar poate fi utilă pentru analiza lichidului de lavaj și de valoare în diagnosticul diferențial. Celularitatea lichidului de lavaj arată predominanța limfocitelor. La citometria de flux se constată dominanța limfocitelor T, cu un raport helper/supresor mai mare de 3,5, element cu valoare diagnostică semnificativă[10].

Examene imagistice

Radiografia pulmonară are greutate diagnostică mare la pacienții suspecți de sarcoidoză, fiind utilă și în stadializarea afecțiunii. Modificările radiologice variază de la accentuarea interstițiilor, cu desen reticulo-nodular, până la „plămân în fagure", modificările fiind predominante în câmpurile pulmonare medii-superioare. Adenopatiile sunt hilare și paratraheale, bilaterale, simetrice. Leziunile sarcoidotice nu cazeifică (element specific).

- Stadiul 0 – fără modificări radiologice detectabile pe radiografia toracică standard.
- Stadiul I – adenopatie hilară, fără determinare fibro-granulomatoasă pulmonară; este identificată la 50% din pacienți la debut, evoluează favorabil în 65% din cazuri și progresează rareori către fibroză extensivă[10] (Fig. 11).
- Stadiul II – adenopatie hilară plus fibroză interstițială; este identificată în 30% din cazuri în momentul diagnosticului, evoluează favorabil în 40% din cazuri, iar progresia către fibroză extensivă este de 15%, cu evoluție severă[10].
- Stadiul III – fibroză interstițială, predominantă în lobii superiori, fără adenopatie hilară.
- Stadiul IV – „plămân în fagure" (distrucții fibroase parenchimatoase extensive) (Fig. 12).

Stadiile II și IV au evoluție severă, cu progresie către insuficiență respiratorie.

CT nu este neapărat necesară, dar poate fi utilă în diferențierea leziunilor inflamatoare active de leziunile fibrotice ireversibile, precum și în diagnosticul diferențial de alte entități.

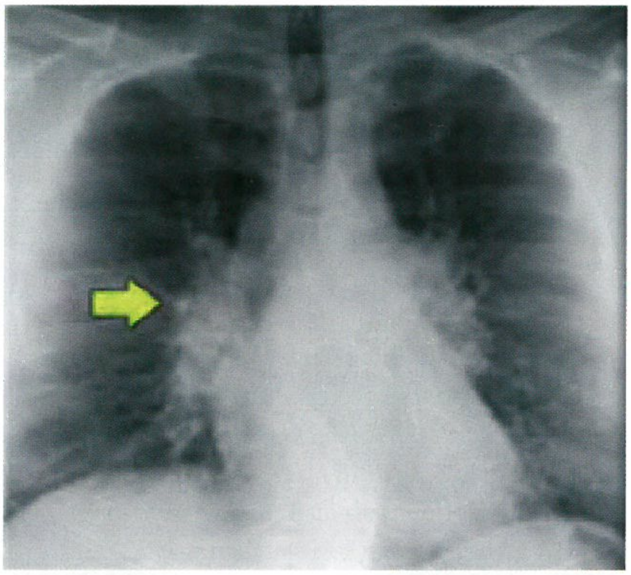


FIGURA 11. Sarcoidoză stadiul I radiologic (adenopatie hilară fără fibroză interstițială).

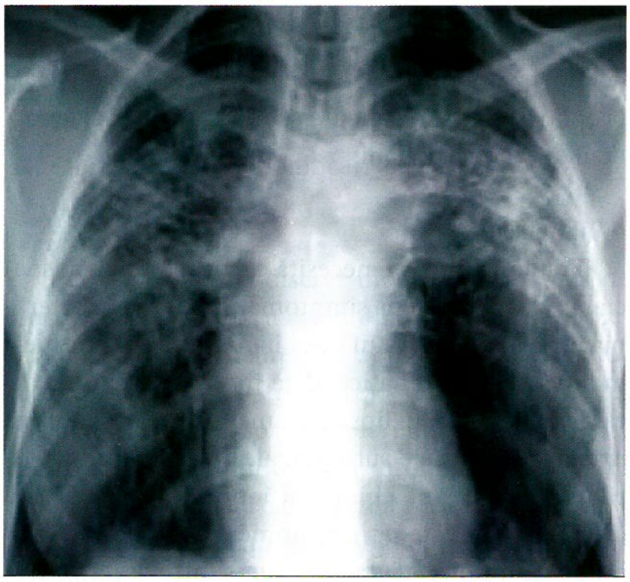


FIGURA 12. Sarcoidoză stadiul IV radiologic (fibroză extensivă de lobi superiori, fără adenopatie hilară sau paratraheală) cu aspect de „plămân în fagure".

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se bazează pe: 1) suspiciunea clinică, 2) aspectele radiologice, 3) analiza pieselor de biopsie, care arată prezența de granuloame cu celule epitelioide, bine delimitate, care nu dau necroză centrală.

Diagnosticul diferențial se face cu alte fibroze interstițiale/boli granulomatoase cu profil clinico-radiologic asemănător. Diferența este susținută suplimentar de creșterea nivelului seric de angiotensin-convertază și de profilul celular al lichidului de lavaj, care arată limfocitoză cu predominanța limfocitelor T helper.

Evoluție. Prognostic. Complicații

Evoluția bolii depinde de stadiul afecțiunii, stadiile radiologice I și II având un prognostic favorabil sub tratament. Stadiile cu fibroză extensivă (III și IV) evoluează către insuficiență respiratorie progresivă, cord pulmonar cronic și insuficiență cardiacă asociată, cu toată pleiada de complicații letale ale acestora.

Tratament

Stadiile radiologice 0 și I, în funcție și de simptomatologia clinică, nu necesită neapărat tratament farmacologic, fiind necesară monitorizarea clinico-radiologică periodică.

Stadiile simptomatice beneficiază de terapie farmacologică. Corticoterapia cu prednison 1 mg/kgc/zi, 4-6 săptămâni, urmată de reducerea progresivă până la 10 mg/zi, conduce la ameliorări clinico-radiologice în intervale variabile (3-24 luni), în funcție de răspunsul individual. Tratamentul cu infliximab pare a da rezultate în situațiile fără un răspuns satisfăcător la cortizon.

Bibliografie

1. Mathur A, Antin-Ozerkis DE. Interstitial lung disease: a clinical overview and general approach. In: Michael A. Grippi, Danielle E. Antin-Ozerkis, Camille Nelson Kotton, Charles S. Dela Cruz, Allan I. Pack, Robert M. Kotloff, editors. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Sixth Edition. New York: McGraw-Hill Education 2023.
2. Hunninghake GM, Rosas IO. Interstitial lung disease. In: J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition, 2018. McGraw-Hill Education.
3. Raghu G, Martinez FJ. Interstitial lung disease. In: Lee Goldman , Russell L. Cecil, Kathleen A. Cooney. Editors. Goldman-Cecil Medicine, 27th edition, Elsevier, Philadelphia, PA, 2024.
4. Thomson CC, Duggal A, Bice T, et al. 2018 Clinical practice guideline summary for clinicians: diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(3):285-290.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-e69.
6. Chen ES. Systemic sarcoidosis. In: Michael A. Grippi, Danielle E. Antin-Ozerkis, Camille Nelson Kotton, Charles S. Dela Cruz, Allan I. Pack, Robert M. Kotloff, editors. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Sixth Edition. New York: McGraw-Hill Education 2023.
7. Baughman RP, Lower EE. Sarcoidosis. In: J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition. 2018. McGraw-Hill Education.
8. Iannuzzi MC. Sarcoidosis. In: Lee Goldman, Russell L. Cecil, Kathleen A. Cooney. Editors. Goldman-Cecil Medicine, 27th edition. Elsevier, Philadelphia, PA, 2024.
9. Weinberger SE. Sarcoidosis. In: Russell L. Cecil, Lee Goldman, J. Claude Bennett. Cecil Textbook of Medicine, 21th edition. W.B. Saunders, Philadelphia 2000.
10. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):e26-e51.

Capitolul 9
Insuficiența respiratorie

Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu

Definiție

Insuficiența respiratorie este un sindrom ce rezultă din incapacitatea sistemului respirator de a asigura schimburile gazoase, conducând la hipoxemie și/sau hipercapnie[1].

Date epidemiologice

Insuficiența respiratorie este un sindrom, nu o boală propriu-zisă, de aceea parametrii epidemiologici sunt dificil de apreciat. Aceștia diferă în funcție de patologia ce determină insuficiența respiratorie[1]. Mortalitatea depinde și ea în funcție de patologia subiacentă, însă în cazul sindromului de detresă respiratorie al adultului (SDRA), o formă severă a insuficienței respiratorii, mortalitatea este înaltă și poate ajunge până la 40-45%[2].

Etiopatogenie

Următoarele componente acționează sinergic și contribuie la buna funcționare a sistemului respirator, pentru a-și îndeplini funcția de oxigenare a sângelui și de eliminare a dioxidului de carbon (CO_2):

1. Sistemul nervos central
2. Sistemul nervos periferic
3. Mușchii respiratori
4. Cutia toracică și pleura
5. Căile aeriene
6. Parenchimul pulmonar (cu membrana alveolo-capilară)
7. Vascularizația

Insuficiența respiratorie poate surveni secundar unor procese patologice care pot afecta oricare dintre componentele amintite mai sus[3].

În Tabelul 1 se regăsesc exemple ale posibilelor patologii declanșatoare, în funcție de componenta afectată a sistemului respirator.

Principala funcție a sistemului respirator este realizarea schimbului gazos, în vederea asigurării oxigenului necesar la nivel tisular. Acest lucru se obține prin următoarele procese fiziologice:

- Ventilația pulmonară (realizată prin manevrele de inspirație-expirație; reprezintă procesul prin care o alveolă pulmonară se umple cu aer și, ulterior, după efectuarea schimburilor gazoase, elimină aerul în mediul înconjurător);
- Difuziunea CO_2 și a oxigenului (O_2) prin membrana alveolo-capilară;
- Transportul sangvin al CO_2 și O_2;
- Reglarea respirației[6].

Astfel, pornind de la procesele fiziologice ale respirației, se pot distinge următoarele mecanisme principale ale insuficienței respiratorii:

- **Hipoventilația alveolară:** alveolele pulmonare nu sunt ventilate eficient, în consecință nu pot asigura eliminarea CO_2 din sânge sau oxigenarea sangvină corespunzătoare. Consecința hipoventilației este dezvoltarea hipercapniei, la care se poate asocia hipoxemia. Hipoventilația poate apărea în următoarele contexte:
  - Afectarea sistemului nervos central;
  - Afectarea neuromusculară;
  - Patologii ale cutiei toracice sau ale pleurei[3,4].
- **Tulburări ale raportului ventilație/perfuzie (V/Q):**
  - Scăderea raportului V/Q: perfuzarea unor zone insuficient ventilate sau neventilate; în formele severe apare efectul de șunt intrapulmonar, cu trecerea sângelui arterial pulmonar în sistemul venos pulmonar, fără realizarea schimburilor gazoase. Acest fenomen poate apărea în obstrucția căilor aeriene, pneumonii, atelectazii, edem pulmonar etc[3,5].
  - Creșterea raportului V/Q (cu ventilarea unui „spațiu mort“, adică a unui spațiu care nu poate contribui la schimburile gazoase, din cauza perfuziei insuficiente sau absente). Acest fenomen poate apărea în obstrucții ale fluxului

TABELUL 1. Etiologiile posibile ale insuficienței respiratorii, în funcție de componenta afectată a sistemului respirator[1,4,5]

COMPONENTA AFECTATĂ		EXEMPLE
Sistemul nervos central	**Afectarea centrului respirator** (scăderea impulsului respirator – „respiratory drive")	Afectarea trunchiului cerebral Tumorile cerebrale Accidentul vascular cerebral Encefalita Supradozajul medicamentos: • Narcotice • Benzodiazepine • Antidepresive triciclice Boli metabolice: • Mixedemul • Alcaloza metabolică cronică Sindromul de apnee în somn (central) Hipotermia
	Măduva spinării	Afectarea măduvei spinării la nivel C3-C5 (de exemplu, traumatism) Scleroza laterală amiotrofică Poliomielita Scleroza multiplă
Sistemul nervos periferic		Afectarea nervului frenic (de exemplu, traumatism) Polimioneuropatii Sindromul Guillain-Barré
Cutia toracică și pleura		Cifoscolioza Toracoplastia Spondilita anchilozantă *Pectum excavatum* Pahipleurita Revărsatul lichidian pleural Pneumotoraxul Voletul costal Obezitatea Ascita în cantitate mare
Mușchii respiratori		*Miastenia gravis* Sindromul Eaton-Lambert Distrofii musculare Polimiozita Tetania Botulismul Paralizia Tick Porfiria acută intermitentă Boli mitocondriale Epuizarea musculară
Obstrucția căilor aeriene		Epiglotita Angioedemul Bronhospasmul Stenozele traheale Traheomalacia Stenozele laringiene Neoplasmul pulmonar Aspirația de corpi străini Gușa obstructivă
Alterarea schimburilor gazoase alveolo-capilare		Embolia pulmonară prin: • trombusuri • embolusuri grăsoase • embolusuri cu lichid amniotic • embolusuri cu celule maligne Edemul pulmonar (cardiogen/non-cardiogen) Pneumonia Hemoragia alveolară Atelectazia Pneumopatiile interstițiale Emfizemul pulmonar Rezecțiile pulmonare

sangvin (de exemplu, tromboembolism pulmonar) sau în cazurile de șoc cardiogen[3,5].

- **Tulburări de difuziune a gazelor sangvine:** etiologia acestora se poate deduce din parametrii formulei difuziunii unui gaz:

Difuziunea gazului = (Suprafața barierei sânge-aer × Coeficientul de difuziune a gazului × Gradientul presiunii parțiale a gazului) / Grosimea peretelui alveolar

Așadar, factorii ce pot afecta difuziunea gazelor sunt:

- Scăderea suprafeței membranei alveolo-capilare (de exemplu, în emfizemul pulmonar).
- Scăderea gradientului presiunii parțiale a gazului.
- Îngroșarea membranei alveolo-capilare (de exemplu, boli pulmonare interstițiale)[3,6].

În **Fig. 1** este ilustrat schematic raportul ventilație-perfuzie. Ventilația este asigurată prin alveolă (în mod normal cu un conținut aeric bogat în O_2), iar perfuzia de către circulația pulmonară. Sângele bogat în CO_2 ajunge la nivel alveolar, prin intermediul circulației arteriale pulmonare, până la nivelul capilarului pulmonar (capătul arterial). La acest nivel, prin membrana alveolo-capilară se realizează schimburile gazoase, iar sângele oxigenat este preluat de către capilarele venoase pulmonare și transportat, prin circulația venoasă pulmonară, până la nivelul atriului stâng[6].

Mecanismul de șunt intrapulmonar presupune perfuzia unor zone pulmonare neventilate. Spre exemplu, în cazul unei pneumonii tipice, alveolele din zona afectată sunt umplute cu exsudat. Sângele arterial din circulația pulmonară (bogat în CO_2 și sărac în O_2) nu poate participa la schimburile gazoase deoarece nu există aer în alveolă, astfel încât trece neschimbat în circulația venoasă pulmonară, șuntând practic plămânul, sângele venos pulmonar eferent zonei afectate fiind și el bogat în CO_2 și sărac în O_2.

Tabloul clinic

Tabloul clinic al unui pacient cu insuficiență respiratorie este polimorf și asociază întotdeauna și semne sau simptome ale patologiei de bază care a determinat insuficiența respiratorie. Semnele clinice determinate de hipercapnie sunt predominant din sferele pulmonară și neurologică. Modificările de conștiență la pacienții cu hipercapnie se instalează în general la valori ale CO_2 >75 mm Hg, sau la valori și mai mari, în cazul pacienților cu hipercapnie cronică[4].

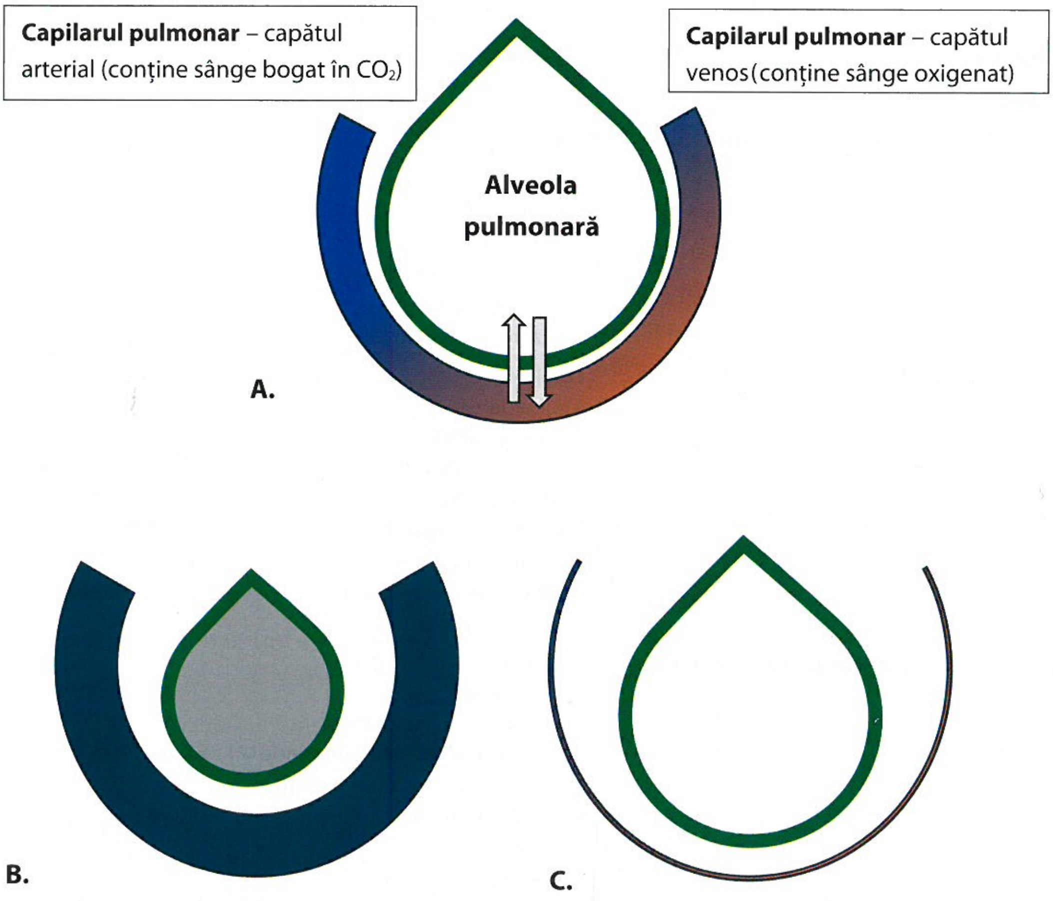

Capilarul pulmonar – capătul arterial (conține sânge bogat în CO_2)
Capilarul pulmonar – capătul venos(conține sânge oxigenat)
Alveola pulmonară
A.
B.
C.

FIGURA 1. Raportul ventilație-perfuzie. A. Normal. B. Raportul V/Q scăzut, cu efect de șunt intrapulmonar. C. Raportul V/Q crescut, cu ilustrarea spațiului mort – alveole ventilate, dar neperfuzate[3].

În Tabelul 2 se regăsesc semnele și simptomele determinate de hipoxemie și hipercapnie.

TABELUL 2. Semnele și simptomele determinate de hipoxemie și hipercapnie[1,4,5]

HIPOXEMIE	HIPERCAPNIE
Dispnee Tahipnee Tahicardie Cianoză cutaneo-mucoasă de tip central (generalizată și caldă) Mioclonii Convulsii Anxietate Agitație Alterarea statusului mintal Comă	Hipopnee Cefalee Somnolență diurnă Extremități calde Anxietate Asterixis Mioclonii Convulsii Alterarea statusului mintal Comă

Semnele de obstrucție a căilor aeriene mari sunt:

- Tirajul: deprimarea spațiilor intercostale și a foselor supra- și subclaviculare în inspirație;
- Cornajul: un zgomot aspirativ audibil în inspirație[7].

Pe lângă aceste elemente, este deosebit de important de remarcat semnele clinice de travaliu respirator crescut, ce reprezintă semne de gravitate și indică un risc crescut de epuizare și de degradare respiratorie suplimentară:

- Bătaia aripioarelor nazale;
- Pensarea buzelor;
- Utilizarea mușchilor respiratori accesori;
- Retracția în inspirație a spațiilor intercostale, subcostale și a spațiilor supra- și subclaviculare;
- Adoptarea poziției în „trepied" (pacientul așezat se apleacă în față, cu mâinile sprijinite pe genunchi, pentru a optimiza utilizarea mușchilor accesori);
- Respirația paradoxală (retracția peretelui toracic în inspirație și expansiunea acestuia în expirație)[7].

Un semn clinic care sugerează o patologie pulmonară cronică sunt degetele hipocratice (pot fi întâlnite la pacienții cu hipoxemie cronică, neoplasm pulmonar, bronșiectazii, tuberculoză, fibroză chistică)[7].

Investigații paraclinice

Investigațiile utile și de primă intenție în abordarea pacientului cu insuficiență respiratorie sunt:

- Măsurarea saturației în oxigen (prin pulsoximetrie);
- Măsurarea gazelor sangvine din sângele arterial și evaluarea echilibrului acido-bazic;
- Electrocardiograma;
- Radiografia pulmonară[1].

Următoarele investigații paraclinice se realizează frecvent la pacientul cu insuficiență respiratorie, însă ele trebuie selectate și interpretate întotdeauna în context clinic.

1. Examene de laborator:
- Hemograma – poate detecta:
  - Anemie (ce accentuează hipoxemia periferică);
  - Poliglobulie (ca semn indirect de hipoxemie cronică);
  - Alte elemente (precum leucocitoza, care sugerează un proces inflamator sau infecțios asociat).
- Biochimia uzuală
- Enzimele de necroză cardiacă (dacă se suspectează un infarct miocardic recent)
- NT-pro-BNP
- D-dimeri
- TSH (în cazul pacienților cu insuficiență respiratorie cronică hipercapnică)[1]

2. Imagistică:
- Radiografia cord-pulmon – este esențială.
- Tomografia computerizată: se indică în cazuri selectate (de exemplu, CT cu substanță de contrast în cazul suspiciunii de tromboembolism pulmonar)[1,5].

3. Electrocardiografia[1]

4. Ecocardiografia: nu se efectuează uzual, însă este utilă în cazul în care se suspicionează o cauză cardiacă asociată pentru insuficiența respiratorie[1].

5. Testele funcționale respiratorii – nu se efectuează în insuficiența respiratorie acută, însă sunt utile în evaluarea insuficienței respiratorii cronice [spirometria, pletismografia, măsurarea capacității de difuziune a CO_2 (DLCO), testul de mers 6 minute][1].

6. Bronhoscopia – dacă pacientul are indicație, în acut se poate utiliza în unele cazuri de hemoptizie pentru realizarea hemostazei, iar în cazurile cronice, pentru investigații suplimentare (de exemplu, biopsie, lavaj etc.)[1].

7. Examene suplimentare, în funcție de suspiciunea bolii de bază.

Saturația periferică în oxigen (SpO_2):

- Se măsoară cu ajutorul pulsoximetrului.
- Pot exista numeroase motive pentru rezultate eronate ale măsurătorii SpO_2 prin pulsoximetrie (de exemplu, malpoziția aparatului, artefacte de mișcare, hipoperfuzia sau hipotermia extremităților, utilizarea lacului de unghii, anemia severă), așadar pentru confirmare este necesară măsurarea gazelor sangvine din sângele arterial.
- Valorile normale nu sunt clar definite, însă se consideră normal SpO_2 >95% în aerul ambiental[8].

TABELUL 3. Criteriile Berlin pentru definiția sindromului de detresă respiratorie a adultului (SDRA)[9]

PARAMETRII	SDRA	
Durata	Mai puțin de **o săptămână** de la o afectare pulmonară cunoscută sau debutul sau agravarea simptomelor.	
Imagistica pulmonară (Radiografie sau tomografie computerizată)	**Opacități bilaterale** ce nu pot fi explicate în totalitate de efuziune, colaps lobar sau pulmonar sau de noduli.	
Originea edemului	**Insuficiență respiratorie** ce nu poate fi explicată în totalitate de insuficiența cardiacă sau de încărcarea volemică. Necesită evaluarea obiectivă (de exemplu, prin ecocardiografie) pentru excluderea edemului hidrostatic, dacă nu există factori de risc prezenți.	
Oxigenarea Se folosește raportul PaO_2/FiO_2 (dacă altitudinea este mai mare de 1 000 m, este necesar un factor de corecție).	**Ușoară**	**>200 și ≤300 mm Hg** (cu PEEP sau cu CPAP ≥5 cm H_2O)
	Moderată	**>100 și ≤200 mm Hg** (cu PEEP ≥5 cm H_2O)
	Severă	**≤100 mm Hg** (cu PEEP ≥5 cm H_2O)

PEEP = presiune teleexpiratorie pozitivă; CPAP = presiune pozitivă continuă.

TABELUL 4. Clasificarea fiziopatologică a insuficienței respiratorii[3]

	DENUMIRE	MECANISM	EXEMPLE DE PATOLOGII
Tip I	Insuficiență respiratorie hipoxemică	Șunt intrapulmonar	Edem pulmonar Pneumonie Hemoragie alveolară SDRA etc.
Tip II	Insuficiență respiratorie hipercapnică	Hipoventilație alveolară	Disfuncții ale SNC Disfuncții neuromusculare BPOC Pneumotorax etc.
Tip III	Insuficiență respiratorie perioperatorie	Atelectazie pulmonară	Apare frecvent în perioada perioperatorie Este reversibilă.
Tip IV	-	Hipoperfuzia mușchilor respiratori	Orice condiție care poate determina hipoperfuzie tisulară (de exemplu, șocul).

SDRA= sindromul de detresă respiratorie acută; SNC = sistemul nervos central; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică.

Măsurarea gazelor sangvine din sângele arterial obiectivează următorii parametri importanți:

- Saturația oxigenului în sângele arterial (SaO_2).
- Presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial (PaO_2):
  - Valori normale: ≥80 mm Hg;
  - Hipoxemie: <80 mm Hg;
  - Insuficiență respiratorie acută: <60 mm Hg.
- Presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial ($PaCO_2$):
  - Valori normale: 35-45 mm Hg;
  - Hipercapnie: >45 mm Hg.
- pH-ul
- Valoarea bicarbonatului[5,8].

Suplimentar, se pot calcula gradientul alveolo-arterial al oxigenului [G(A-a)] și raportul PaO_2/FiO_2, FiO_2 reprezentând fracțiunea inspirată a oxigenului, care în aerul ambiental este de 21%:

- Valorile crescute ale G(A-a) sugerează un posibil mecanism de șunt intrapulmonar, pe când în cazurile de insuficiență respiratorie prin hipoventilație, gradientul este normal. Gradientul normal depinde de vârsta pacientului și de FiO_2, se poate aprecia după următoarea formulă, în cazul pacienților ce respiră în aerul ambiant:
  $G(A\text{-}a) = 2{,}5 + 0{,}21 \times \text{vârsta}$.

G(A-a) al pacientului se calculează în funcție de parametrii de pe analiza gazelor sangvine și se compară cu valoarea normală calculată.

- Raportul PaO_2/FiO_2 este un element important care arată severitatea hipoxemiei și este inclus ca parametru în definiția SDRA. Severitatea în funcție de raportul PaO_2/FiO_2 se clasifică după cum urmează:
  - **Normal**: PaO_2/FiO_2 >300 mm Hg;
  - **Hipoxemie ușoară**: PaO_2/FiO_2 >200 și ≤300 mm Hg;
  - **Hipoxemie moderată**: PaO_2/FiO_2 >100 și ≤200 mm Hg;
  - **Hipoxemie severă**: PaO_2/FiO_2 ≤100 mm Hg[8].

Este de reținut faptul că hipoxemia nu este sinonimă cu hipoxia. Termenul *hipoxemie* se folosește pentru valorile scăzute ale oxigenului în sânge, iar *hipoxie*, pentru oxigenul insuficient la nivel tisular (ceea ce poate fi secundar hipoxemiei, sau poate apărea în absența hipoxemiei, prin creșterea consumului de oxigen la nivel tisular)[8]. Nu s-a putut stabili cu certitudine o valoare-limită a saturației în oxigen și a presiunii parțiale a oxigenului sub care se consideră a se instala hipoxia tisulară, acestea fiind variabile de la pacient la pacient. De exemplu, o SpO_2 de 95% poate fi normală pentru un pacient, dar poate semnala o problemă în cazul altui pacient cu o saturație anterioară de 99%[8].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza măsurării gazelor sangvine în sângele arterial:

- Insuficiență respiratorie de tip I (hipoxemică): $PaO_2 < 60$ mm Hg;
- Insuficiență respiratorie de tip II (hipercapnică): $PaCO_2 > 50$ mm Hg, la care se poate asocia sau nu hipoxemia[4,5];

În plus, este important de cunoscut și definiția SDRA, deoarece constituie o situație severă, potențial de letală și necesită recunoașterea cât mai rapidă. SDRA se definește după criteriile de la Berlin, conform Tabelului 3[9].

Clasificarea bolii

Din punct de vedere fiziopatologic, insuficiența respiratorie poate fi împărțită în patru tipuri (Tabelul 4), însă cele mai cunoscute și utilizate sunt primele două tipuri. Este de reținut faptul că hipoxemia este asociată frecvent hipercapniei[3].

O altă clasificare a insuficienței respiratorii este în funcție de durata de când este instalată:

- Insuficiență respiratorie acută (se instalează în minute-ore);
- Insuficiență respiratorie cronică[1].

În absența cunoașterii istoricului medical, este dificil de precizat doar în urma examenului clinic dacă este vorba despre insuficiență respiratorie acută sau cronică. Totuși, există niște elemente paraclinice care pot sugera cronicitatea, fără a avea însă specificitate:

- În ceea ce privește hipoxemia, diferența dintre acut și cronic nu se poate determina pe baza analizei gazelor sangvine, însă hipoxemia cronică poate determina poliglobulie secundară, aspectul de degete hipocratice sau poate asocia cord pulmonar cronic (secundar unei patologii pulmonare subiacente)[1].
- În ceea ce privește hipercapnia, hipercapnia dezvoltată acut determină acidoză respiratorie (cu scăderea pH-ului sangvin), pe când hipercapnia cronică îi permite organismului să compenseze metabolic, motiv pentru care crește compensator valoarea bicarbonatului, iar pH-ul sangvin este normal sau aproape normal, în ciuda valorilor crescute ale CO_2. Așadar, hipercapnia în lipsa acidozei respiratorii este sugestivă pentru o patologie cronică subiacentă[1].

Pacienții cu insuficiență respiratorie cronică pot prezenta acutizări, vorbind în acest caz de insuficiență respiratorie cronică acutizată.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul de insuficiență respiratorie este tranșat de analiza gazelor sangvine. Diagnosticul diferențial este utilizat pentru determinarea cauzei insuficienței respiratorii și necesită un spectru larg de investigații, în funcție de suspiciunea clinică, etiologiile posibile fiind extrem de variate.

Tratament

Tratamentul insuficienței respiratorii se poate împărți în asigurarea suportului respirator și în tratamentul bolii de bază. Tratamentul bolii de bază este specific fiecărei patologii și este tratat separat în capitolele dedicate. În plus, abordarea este diferită în tratamentul insuficienței respiratorii acute și al celei cronice.

A. Tratamentul insuficienței respiratorii acute

- **Asistența medicală prespitalicească**

În etapa prespitalicească, pacientul este evaluat conform protocolului ABC. Se verifică statusul de conștiență, folosindu-se scala Glasgow, și se obține primul istoric medical, de la pacient sau de la aparținători.

A – „Airways“: Se verifică în primul rând permeabilitatea căilor aeriene.

B – „Breathing“: Se verifică dacă pacientul respiră.

C – „Circulation“: Se verifică dacă pacientul are puls.

În această etapă se stabilizează pacientul, se obțin cât mai multe date suplimentare și se începe administrarea oxigenoterapiei sau, în cazurile severe, se poate institui ventilația noninvazivă ori invazivă[1].

- **Asistența medicală în departamentul de primiri urgențe**

Abordarea este ușor diferită, în funcție de tipul insuficienței respiratorii. În plus, tratamentul se completează obligatoriu cu tratamentul specific patologiei determinante (de exemplu, tratament antibiotic în cazul pneumoniei, anticoagulant în cazul tromboembolismului pulmonar etc.)[1].

1. Insuficiența respiratorie acută hipoxemică

Se recomandă suplimentarea oxigenului cu FiO_2 cât mai mică, pentru ca SaO_2 să fie menținută peste 90% sau PaO_2 peste 60 mm Hg[1]. Modalitățile de administrare a oxigenului sunt:

- canule nazale;
- mască facială simplă;
- mască Venturi;
- mască simplă cu rezervor;
- oxigenoterapie cu flux înalt[5];

Dacă pacientul se menține în continuare sever hipoxemic, se va lua în considerare ventilația noninvazivă (în absența contraindicațiilor) sau cea invazivă[1].

Contraindicațiile absolute pentru ventilația noninvazivă sunt:

- Stopul cardiac sau respirator;
- Aritmiile severe cu instabilitate;
- Detresa respiratorie severă.

Contraindicațiile relative pentru ventilația noninvazivă sunt:

- Insuficiența altui organ cu potențial letal:
  - Encefalopatie severă (scala Glasgow <10 puncte);
  - Sângerare gastrointestinală superioară severă;
  - Instabilitate hemodinamică.
- Chirurgia, traumatismul sau diformitatea la nivel facial;
- Obstrucția semnificativă a căilor aeriene (masă laringiană sau traheală);
- Pacient necooperant;
- Anastomoza gastrică sau esofagiană recentă (are risc crescut de dehiscență);
- Anticiparea unei necesități crescute de ventilație mecanică (mai mult de patru zile)[5].

2. Insuficiența respiratorie acută hipercapnică

Dintre cazurile de insuficiență respiratorie acută hipercapnică, o mare parte sunt secundare supradozajului medicamentos cu benzodiazepine, opiacee sau sedative. În aceste cazuri, se recomandă administrarea antidotului, dacă este disponibil.

- Pentru supradozajul cu benzodiazepine: Flumazenil. Indicația lui este limitată în cazul consumatorilor cronici de benzodiazepine.
- Pentru supradozajul cu opiacee: Naloxonă[4].

Pacienții cu insuficiență respiratorie acută hipercapnică pot beneficia de ventilație noninvazivă, dar dacă starea lor nu se ameliorează, dacă pacienții nu tolerează ventilația noninvazivă sau dacă au contraindicați, se recomandă intubația endotraheală și ventilația mecanică. Dintre etiologiile posibile pentru insuficiența respiratorie de tip II, următoarele patologii au o probabilitate mare de răspuns favorabil la ventilația noninvazivă:

- Exacerbarea bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC);
- Edemul pulmonar cardiogen;
- Insuficiența respiratorie post-detubație;
- Sindromul de apnee în somn;
- Bolile neuromusculare[4].

În cazul în care pacientul prezintă și hipoxemie asociată hipercapniei, obiectivele tratamentului sunt, în primul rând, reducerea hipoxemiei și, în al doilea rând, evitarea agravării hipercapniei. Valorile-țintă la acest grup de pacienți nu sunt clar stabilite, însă în general se pot admite următoarele:

- La populația generală se recomandă administrarea oxigenului astfel încât să se mențină o SaO_2 de 90-93%, sau o PaO_2 între 60 și 70 mm Hg[4].
- În cazul pacienților cu insuficiență respiratorie cronică hipoxemică și hipercapnică subiacentă, oxigenarea se poate menține la un nivel mai scăzut, apropiat de valorile de bază ale pacientului (de exemplu, $SaO_2 \geq 88\%$ sau PaO_2 55-60 mm Hg), dacă acestea sunt bine tolerate clinic[4].
- În cazul pacienților cu BPOC care asociază hipercapnie, se recomandă menținerea unei SaO_2 de 88-92%[10].
- În acidoza respiratorie acută severă nu este utilă administrarea de bicarbonat, ci se impune ventilația noninvazivă sau intubarea orotraheală și ventilația mecanică[4].
- Nu în ultimul rând, se recomandă evitarea administrării sedativelor[4].

Evoluție. Complicații

Evoluția insuficienței respiratorii depinde de patologia de bază.

Complicațiile insuficienței respiratorii pot fi:

- Pulmonare: fibroză pulmonară, embolie pulmonară;
- Cardiovasculare: aritmii, instabilitate hemodinamică;
- Gastrointestinale: ulcere de stres, ileus;
- Renale: leziune acută a rinichiului;
- Infecțioase: sepsis, pneumonie nosocomială;

- Nutriționale: malnutriție;
- Neurologice: encefalopatie hipoxică, leziuni cerebrale ireversibile;
- Complicații asociate ventilației: barotraumă, pneumonia asociată ventilatorului[8,11].

În cazul insuficienței respiratorii cronice, se pot lua în discuție și complicații ale hipoxemiei cronice:

- Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare;
- Policitemia secundară;
- Inflamația sistemică;
- Disfuncția mușchilor scheletici;
- Tulburări neuro-cognitive[12].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul insuficienței respiratorii depinde de etiologia ei.

Monitorizarea insuficienței respiratorii acute se realizează în spital, prin:

- Monitorizarea clinică;
- Monitorizarea constantelor fiziologice;
- Monitorizarea periodică a gazelor sangvine.

Monitorizarea insuficienței respiratorii cronice se efectuează în regim ambulatoriu, periodic, la intervale impuse de patologia de bază și de severitatea acesteia.

DE REȚINUT

- Insuficiența respiratorie acută este împărțită în patru tipuri, însă cele mai cunoscute sunt: tipul I (insuficiența respiratorie acută hipoxemică) și tipul II (insuficiența respiratorie acută hipercapnică).
- Analiza gazelor sangvine din sângele arterial stabilește diagnosticul de insuficiență respiratorie acută:
  - Hipoxemică ($PaO_2 < 60$ mm Hg).
  - Hipercapnică ($PaCO_2 > 50$ mm Hg).
- Tratamentul este individualizat în funcție de etiologia insuficienței respiratorii și implică și suportul respirator, prin administrarea de oxigen, ventilația noninvazivă sau intubarea oro-traheală și ventilație invazivă.

Bibliografie

1. Kaynar AM, Sharma S. [Internet]. Respiratory failure. Medscape; 2021 [cited 2023Apr30]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/167981-overview#a3
2. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):220-7.
3. Naureckas ET, Solway J. Disturbances of Respiratory Function. In: Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; p. 1945–51, 2026-2027.
4. Kopman DJF, Schwartzstein RM. The evaluation, diagnosis, and treatment of the adult patient with acute hypercapnic respiratory failure. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate ; 2023.
5. Sood S. Evaluation and management of the nonventilated, hospitalized adult patient with acute hypoxemia. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate ; 2023.
6. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016
7. Bruckner I, Antonescu D, Bruckner I, Gurghean A. Semiologie medicală și diagnostic diferențial. București, Editura Medicală, 2013, pp. 581-585.
8. Theodore AC. Measures of oxygenation and mechanisms of hypoxemia. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2023.
9. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307:2526–2533
10. 2023 Gold Report – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. GOLD. 2022 [cited 2023Apr18]. Available from: https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/.
11. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2009;179(3):220–7.
12. McNicholas W, Kent, Mitchell. Hypoxemia in patients with COPD: Cause, effects, and disease progression. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2011;199.

Capitolul 10
Bronșiectaziile

Cristian Onișor, Ana-Maria Păduraru

Definiție

Bronșiectazia este dilatarea permanentă și evolutivă a uneia sau mai multor bronhii de calibru mediu. În acest proces sunt implicate infecțiile, inflamația, respectiv repararea vicioasă a mucoasei bronșice, care determină leziuni la nivelul aparatului muco-ciliar, cu distrugerea ulterioară a peretelui bronșic[1].

Definiția clinică a bronșiectaziei include tuse cronică productivă, cvasipermanentă, cu spută purulentă semnificativă din punct de vedere cantitativ, uneori fetidă, relativ frecvent pio-hemoptoică sau franc hemoragică. În cazurile severe, se asociază grade variabile de dispnee și cianoză. Există și bronșiectazie „seacă/uscată", cu expectorație minimă sau absentă, cu localizare care favorizează un bun drenaj al secrețiilor bronșice. Aceasta este cel mai des posttuberculoasă și are sediul în lobii superiori. Bronșiectazia este definitivă, dacă procesul anatomic și factorii favorizanți/de întreținere au caracter permanent.

Epidemiologie

Incidența și prevalența bronșiectaziei nu sunt cunoscute cu exactitate, deoarece aplicarea criteriilor de diagnostic nu este unitară[1]. În anumite state din vestul Europei, incidența la persoanele vârstnice este în creștere, conform raportărilor din Germania și Marea Britanie și Registrului European EMBARC; de exemplu, în Germania s-a înregistrat o creștere de 2,9% ajustată anual în perioada 2005-2011[2]. În SUA, frecvența raportată este de 52/100 000, având o creștere de 8,7% în perioada 2000-2007[3]. Reducerea morbidității și a mortalității prin bronșiectazii a fost determinată de aplicarea sistematică a imunizărilor în copilărie și de antibioterapia agresivă, atunci când este cazul, a infecțiilor respiratorii.

Etiopatogenie

Bronhiile sunt înconjurate de țesut conjunctiv, delimitat de teaca bronho-vasculară. Diametrul oricărei bronhii depinde de echilibrul dintre forțele care acționează transversal, în sens centripet sau centrifug, asupra peretelui bronșic. Forțele intramurale ale musculaturii netede și tensiunea țesutului conjunctiv acționează în sensul îngustării lumenului, pe când cele extramurale, mai ales presiunea intrapleurală, se exercită în sens centrifug, spre lărgirea lumenului bronșic. Când peretele bronșic este slăbit sau când tracțiunea externă crește, echilibrul normal este perturbat și apare bronșiectazia. Cauza principală a slăbirii peretelui bronșic este inflamația cronică extensivă care induce distrugerea cartilajului și altor componente ale peretelui bronșic. La aceasta se adaugă edemul și ulcerația mucoasei bronșice. Pe lângă presiunile pleurale mai accentuat negative, care survin relativ frecvent, tracțiunea externă asupra peretelui bronșic este semnificativ mărită de țesutul cicatricial, care ajunge să depășească limitele normale dintre căile aeriene și parenchimul pulmonar[4].

Etiologia bronșiectaziilor recunoaște o multitudine de factori. În Tabelul 1 sunt prezentați principalii factori implicați în etiologia bronșiectaziilor non-fibroză chistică[5].

Tabloul clinic

Din punct de vedere anamnestic, bolnavul cu bronșiectazii este un vechi tușitor, cu episoade bronșitice sau pneumonii recidivante în aceeași zonă și hemoptizii repetate, fără cauză aparentă[6]. Majoritatea bolnavilor cu bronșiectazii au un tablou clinic de intensitate variabilă. O parte din manifestări sunt determinate de procesul bronșiectatic, iar altele sunt asociate fie cu afecțiunile concomitente, fie cu complicațiile bronșiectaziei. Din prima categorie, cel mai frecvent întâlnite, la aproape toți bolnavii, sunt tusea cronică

TABELUL 1. Factorii implicați în etiologia bronșiectaziilor non-fibroză chistică[5]

Factori	Exemple
Idiopatice	–
Infecții (20-40%)	Bacteriene (*Haemophilus, Pseudomonas, Staphilococcus*) Virale (adenovirus, virusul gripal, rujeolic)
Imunodeficiențe (5%)	Primare: hipogamaglobulinemie, boli cronice granulomatoase Secundare: infecții cu HIV, tratamente cu imunosupresoare
Obstrucția bronhiilor	Compresiune extrinsecă: ganglioni, tumoră, corp străin aspirat Compresiune intrinsecă – bronholitiaza, neoplasm –leziune endobronșică, postoperator
Boli ale țesutului conjunctiv	Poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sindromul Sjögren, boli inflamatorii intestinale
Boli sau defecte structurale congenitale (cu excepția fibrozei chistice)	Deficiența de alfa-1 antitripsină, dischinezia ciliară primară, sindromul unghiilor galbene, deficiența congenitală a cartilajelor bronșice
Inhalarea de substanțe toxice	Amoniac, clor
Alți factori	Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) Aspergiloza bronhopulmonară alergică Bronșiectaziile de tracțiune

productivă, cu spută purulentă, în general abundentă, la care, în fazele avansate de evoluție, se adaugă uneori cianoză. Tusea bolnavilor cu bronșiectazie este profundă, zgomotoasă, uneori are o tonalitate gravă și se asociază aproape constant cu eliminarea de secreții bronșice purulente. În ceea ce privește sputa, aceasta este purulentă, consistentă, are culoare galbenă sau verzuie, este de obicei vâscoasă, uneori fadă, alteori cu miros neplăcut. Volumul sputei este de obicei mare, de peste 40-50 ml în 24 de ore, iar în cazuri severe poate ajunge la 300-400 ml. În cursul zilei, tusea este intermitentă, la cei mai mulți bolnavi tusea se accentuează și devine foarte supărătoare dimineața, după ridicarea bolnavului din pat. Cu această ocazie, se elimină secrețiile bronșice purulente care s-au acumulat în timpul nopții (toaleta bronșică matinală). Acest fenomen se poate produce și în cursul zilei, după o perioadă prelungită de clinostatism. La pacienții cu forme avansate și severe de boală, cantitatea secrețiilor bronșice purulente crește rapid, iar accesele reflexe de tuse trezesc frecvent bolnavii din somn. Din acest motiv, pentru marea majoritate a pacienților cu bronșiectazie, eliminarea mai mult sau mai puțin constantă de spută purulentă reprezintă adesea simptomul cel mai dezagreabil și chinuitor, care afectează calitatea vieții acestora. Există și forme de bronșiectazie seacă sau uscată, cu tuse neproductivă sau cu spută minimă. Aceste forme sunt localizate de regulă în lobii superiori și sunt secundare mai ales tuberculozei.

Hemoptizia în bronșiectazie se produce foarte frecvent. La cei cu evoluție îndelungată, expectorația hemoragică survine cel puțin odată la peste 90% din cazuri. Cantitatea de sânge poate fi foarte variabilă, oscilând de la o cantitate minimă până la sângerări masive, care pot ajunge la 1 litru în câteva ore. Cele mai frecvente sunt hemoptiziile mici și medii[3].

Un episod infecțios poate determina apariția wheezingului, la bolnavii cu istoric de astm. O explicație poate fi asocierea frecventă a obstrucției bronșice în formele generalizate de bronșiectazie. Pe de altă parte, anumite forme severe de astm bronșic, asociate cu aspergiloza bronhopulmonară alergică, pot determina ectazii generalizate ale arborelui traheobronșic.

Sinuzita și polipoza purulentă apar la mulți bolnavi, care au constant spută purulentă.

Pacienții cu forme avansate de bronșiectazii pot prezenta pierdere ponderală, astenie fizică marcată, dispnee și cianoză la eforturi mici sau chiar în repaus.

La examenul obiectiv se înregistrează raluri sibilante diseminate (de regulă la baze). Dilatațiile bronșice importante se pot exterioriza prin semne fizice pseudocavitare (suflu cu garguiment sau, mai des, cracmente sau raluri consonante la nivelul focarului lezional). Uneori respirația este diminuată, iar expirația este prelungită. Dispneea și cianoza sunt prezente uneori ca manifestări ale procesului obstructiv generat de bronșita cronică difuză asociată. Hipocratismul digital este prezent la cel puțin 20% din bronșiectatici, rareori în cadrul unui sindrom de osteoartropatie hipertrofiantă pneumică Pierre-Marie.

Investigații paraclinice

Investigațiile de laborator necesare sunt hemoleucograma, aminotransferazele, serologia HIV, IgM, IgG, IgE, IgA, VSH, proteina C reactivă.

Culturile din spută trebuie obținute la toți pacienții cu bronșiectazie. Cele mai frecvente microorganisme izolate inițial din spută sunt bacteriile Gram-negative (*Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis*)[4,6].

Se recoltează sputa, pentru colorația Gram și trei eșantioane pentru colorația Ziehl-Nielsen + culturi, teste moleculare (GeneXpert pentru bacilul Koch).

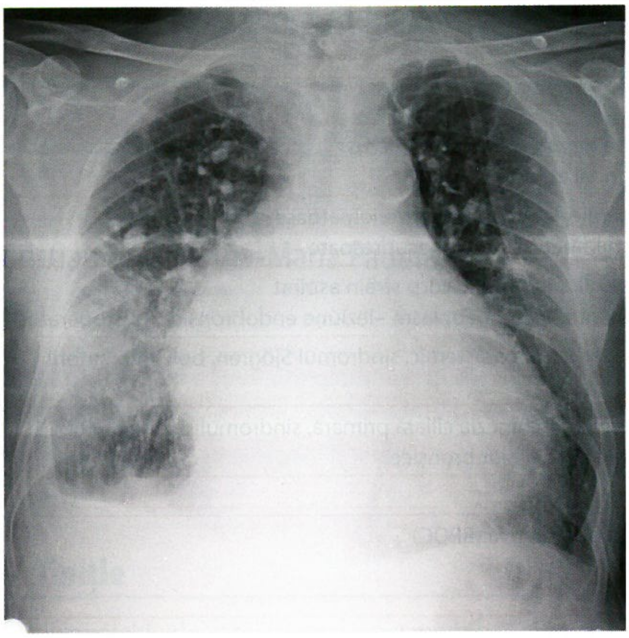


FIGURA 1. Aspectul radiologic al bronșiectaziilor asociate tuberculozei pulmonare sechelare.

Examenul bacteriologic al sputei este util și pentru diagnosticul diferențial (absența *Mycobacterium tuberculosis*, dar prezența micobacteriilor atipice pot sugera diagnosticul de bronșiectazie).

Radiografia toracică (Fig. 1, 2, 3) este de obicei prima investigație folosită pentru evaluarea unui pacient cu simptome respiratorii cronice. Deși are o specificitate oarecum slabă pentru detectarea bronșiectaziilor, acestea pot apărea pe radiografie ca desen pulmonar accentuat, deformat, umbre liniare paralele („șine de tramvai") consecutiv îngroșării pereților bronșici, benzi opace groase, uneori ramificate „în degete de mănușă", prin menținerea umplerii bronhiilor.

Tomografia computerizată (CT) de înaltă rezoluție este metoda de referință, fiind realizată obligatoriu la toți pacienții, doarece este la fel de specifică și sensibilă ca bronhoscopia. Nu are contraindicații și este indicată pentru afirmarea inițială a diagnosticului, ulterior se recomandă în caz de suspiciune a unor complicații (abcese, infecții micobacteriene) sau pentru urmărirea evoluției unor leziuni asimptomatice descoperite anterior.

Bronhoscopia este irelevantă pentru afirmarea diagnosticului de bronșiectazie, dar este utilă pentru excluderea unei stenoze (eventual neoplazice), a unui corp străin, precizarea sediului hemoptiziei și recoltarea secrețiilor bronșice pentru examenul bacteriologic.

Explorările funcționale respiratorii: unii pacienți pot prezenta disfuncție ventilatorie obstructivă, restrictivă sau rezultate relativ normale ale spirometriei. Spirometria trebuie efectuată cel puțin o dată pe an la pacienții cu bronșiectazii, pentru a urmări evoluția bolii, dar testarea funcției pulmonare poate ajuta și la detectarea și determinarea severității altor afecțiuni asociate (BPOC, astmul bronșic, boli interstițiale).

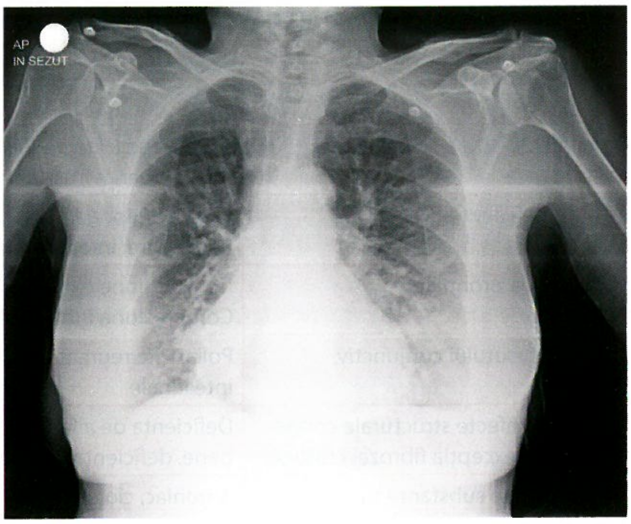


FIGURA 2. Aspectul radiologic al bronșiectaziilor asociate BPOC.

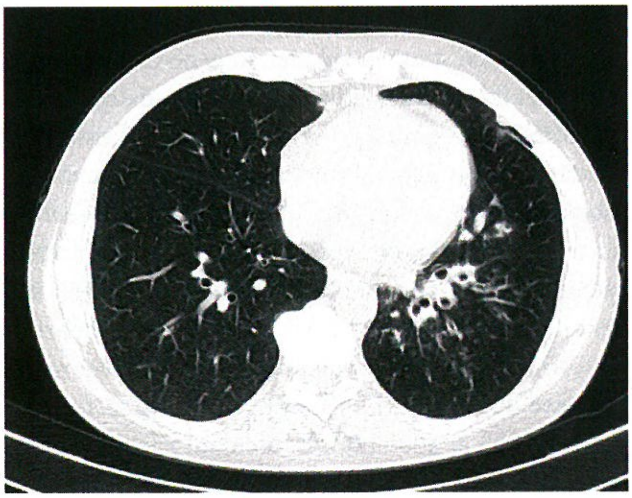


FIGURA 3. Aspectul CT al bronșiectaziilor asociate BPOC.

Diagnosticul pozitiv

În practică, stabilirea diagnosticului începe cu inventarierea datelor importante obținute prin anamneza cât mai completă, examenul fizic atent și minuțios, eventual repetat și totdeauna sistematic, examinările uzuale de laborator, radiografiile pulmonare și explorarea spirometrică[1].

Investigațiile următoare depind de starea clinică a bolnavului, accesibilitatea metodelor diagnostice invazive și neinvazive și dacă se are în vedere o formă de bronșiectazie corectabilă chirurgical. Rezultatele testelor care explorează funcția pulmonară influențează conduita investigațională în privința tehnicilor invazive (bronhoscopie, bronhografie) și conduita terapeutică (bronhodilatatoare, reeducare funcțională, evaluarea riscului chirurgical și a gradului de invaliditate).

Dacă diagnosticul de bronșiectazie este imposibil de stabilit pe baza datelor clinice si radiografice (uneori foarte sugestive), în prezent se recurge la examenul CT pulmonar, care permite vizualizarea dilatațiilor bronșice, a tipului lor anatomic și localizarea sau distribuția acestora în cei doi plămâni. În plus, CT poate vizualiza corpii străini endobronșici sau leziunile obstructive intraluminale. Bronhografia cu substanță de contrast, timp de multe decenii singura metodă de confirmare a bronșiectaziei, prin vizualizarea existenței și topografiei dilatațiilor bronșice, este în prezent tot mai puțin folosită. După examenul CT, abordarea diagnostică este diferită, în funcție de caracterul localizat sau generalizat al bronșiectaziei[7].

În bronșiectazia localizată la un anumit teritoriu este necesară bronhoscopia. Aceasta aduce date despre unele anomalii endobronșice (tipul și gradul de inflamație a mucoasei, eventualele ulcerații, prezența și cantitatea secrețiilor, bronhiile din care provin).

La bolnavii cu bronșiectazii generalizate, mai ales în funcție de prezența sau absența astmului, dar și la cei cu manifestări clinice care sugerează asocieri morbide, sunt necesare analize de laborator pentru identificarea substratului morbid pe care evoluează bronșiectazia.

În practică, mai ales în condițiile noastre, confirmarea diagnosticului de bronșiectazie depășește rareori evidențierea substratului morfopatologic al bolii, fiindcă diagnosticul anatomic pare suficient de cele mai multe ori sau deoarece investigațiile aprofundate sunt inaccesibile.

Clasificarea bolii[1]

A. Forma primitivă (congenitală) trebuie suspectată în următoarele situații:

- formele cu topografie bilaterală;
- formele cu debut precoce;
- bolnavii cu antecedente heredo-colaterale de bronșiectazie;
- formele asociate cu alte deficite imune;
- formele asociate cu alte malformații congenitale.

B. Forma secundară este mai frecventă în:

- formele cu topografie unilaterală;
- cazurile cu antecedente personale patologice de boli bronhopulmonare vindecate cu defect.

Clasificarea tipurilor anatomice și bronhografice de bronșiectazie:

1. Bronșiectazia cilindrică – este o dilatare de tip tubular, bronhia are contur liniar și opacitatea bronhografică se termină brusc, dupa un traseu de 2-3 cm. Intensitatea alterărilor structurale din peretele bronșic este redusă.
2. Bronșiectazia varicoasă – este o dilatare neregulată ca mărime și formă, comparabilă bronhografic cu conturul varicelor venei safenă sau al unui șirag de mărgele. În acest tip de bronșiectazie, alterările de structură ale peretelui bronșic sunt mai intense decât în tipul cilindric.
3. Bronșiectazia saciformă sau chistică este o dilatare foarte accentuată a bronhiilor, care ajung adesea să capete un aspect chistic, pe măsură ce progresează spre periferia plămânului. Frecvent, bronhografia evidențiază dilatații chistice multiple, care în acest stadiu pot fi puse în evidență și pe radiografia toracică fără substanță de contrast.

Diagnosticul diferențial

Forma hemoptoizantă a bronșiectaziilor trebuie diferențiată de:

- Tuberculoza primară;
- Boala mitrală;
- Infarctul pulmonar;
- Neoplasmul bronhopulmonar;
- Micozele pulmonare;
- Telangiectazia bronșică.

Forma cu bronhoree purulentă trebuie diferențiată de

- BPOC;
- Tuberculoza pulmonară;
- Neoplasmul bronhopulmonar suprainfectat;
- Supurația pulmonară (primitivă/secundară);
- Pleurezia purulentă cu fistulă pleuro-bronșică[6].

Tratament

Tratamentul igieno-dietetic

Dieta – se recomandă o alimentație variată, ținând cont de starea generală de sănătate. Trebuie asigurat un aport caloric suficient, din cauza supurației bronșice cronice. Aportul de lichide trebuie să fie adecvat, pentru a asigura hidratarea corespunzătoare expectorației, cu suplimentarea lichidelor în caz de expectorație vâscoasă.

Înlăturarea factorilor iritanți bronșici – fumatul, expunerea la atmosfera poluată, variațiile bruște de temperatură.

Tratamentul medical are următoarele obiective:

- Înlăturarea cauzei, atunci când este posibil, în special a obstrucțiilor endobronșice, și prevenirea progresiei bolii;
- Favorizarea drenajului secrețiilor bronșice;
- Evitarea exacerbărilor și combaterea infecției.

1. Tratamentul antiinfecțios

În toate cazurile, instituirea antibioterapiei la un pacient diagnosticat sau suspectat de bronșiectazie va fi precedată de recoltarea sputei în vederea examenului bacteriologic. Acesta va fi repetat în caz de eșec al tratamentului.

Dacă este necesară, antibioterapia va fi demarată empiric, fără a aştepta rezultatele antibiogramei, ţinând cont de rezultatele bacteriologice anterioare.

- La pacienţii care nu sunt colonizaţi cu germeni multirezistenţi sau care sunt la prima acutizare, când bolnavul este afebril sau chiar febril, dar cu stare generală bună, se poate trata în ambulatoriu, utilizând penicilină A, ampicilină sau amoxicilină, preferabil asociate cu un inhibitor de beta-lactamază (acid clavulanic sau sulbactam), în doză de 1 000 mg/8 ore.
  Alternative: claritromicină 500 mg × 2/zi.
- La bolnavii febrili cu stare generală alterată se recomandă spitalizarea, alegând antibioticul fie pe baza antibiogramelor anterioare, fie pe criterii probabilistice: asocierea penicilina A + inhibitor de betalactamază (de exemplu, amoxicilină-acid clavulanic minim 1 g × 3/zi) sau cefalosporine din generaţia a III-a (cefotaximă 1-2 g/8 ore sau ceftriaxonă 2 g/zi sau ceftizoximă 2 g/12 ore, cefuroximă 750 mg/8 ore) sau fluorochinolone *per os* (levofloxacină sau moxifloxacină 500/400 mg/zi).

La pacienţii cu mai mult de trei exacerbări infecţioase pe an se poate propune fie un tratament cronic cu antibiotice (o macrolidă administrată la ½ din doza obişnuită, de exemplu claritromicină 250 mg/zi sau eritromicină 500 mg /zi) timp de 3 luni, urmat de 2-3 luni pauză, cu reluarea aceluiaşi tratament. Macrolidele au efect antiinflamator, reduc volumul secreţiilor, precum şi adeziunea bacteriilor la epiteliul bronşic[8].

2. Evacuarea secreţiilor

Drenajul postural este un element esenţial al îngrijirii, ameliorând atât simptomatologia, cât şi numărul de exacerbări, deci calitatea vieţii. Există tehnici variate, care constau în realizarea de respiraţii forţate şi în drenajul decliv, cu aşezarea bolnavului, în raport cu sediul bronşiectaziei, într-o poziţie care să favorizeze curgerea gravitaţională a secreţiilor:

- lobul inferior, unilateral: în decubit lateral, pe partea sănătoasă;
- lobul mijlociu: în decubit dorsal;
- segmentele dorsale: în decubit ventral;
- lobii inferiori: în poziţie Trendelenburg;
- lobii superiori: în poziţie semişezândă.

Bolnavul va păstra această poziţie cca 10 minute, de 2-3 ori/zi (crescând progresiv durata unei şedinţe până la 30 de minute).

Tapotajul zonei (pentru a favoriza desprinderea secreţiilor) se va folosi în cursul drenajului postural, precum şi în cursul tusei controlate. Aceasta constă într-o respiraţie liniştită, urmată de o expiraţie forţată, după care pacientul va tuşi puternic, asociindu-se tapotajul pe spate.

3. Tratamentul general constă în asigurarea unui aport caloric suficient şi evitarea carenţelor. Este utilă asocierea corticoterapiei – prednison 30-40 mg/zi, timp de 4-5 zile.

4. Tratamentul bronhodilatator constă în administrarea de beta-mimetice pe cale inhalatorie sau prin nebulizare. Acestea ameliorează simptomele obstrucţiei bronşice şi cresc volumul expectoraţiei.

5. Tratamentul complicaţiilor

a) **Insuficienţa respiratorie cronică şi cordul pumonar cronic.** Oxigenoterapia cronică este utilă, ca şi în cazul bronşitei cronice, atunci când $PaO_2 < 55$ mm Hg, în ciuda tratamentului intensiv aplicat.

b) **Hemoptizia**
   - Tratamentul igieno-dietetic: calmarea pacientului şi combaterea panicii. Bolnavul trebuie aşezat în repaus în poziţie semişezândă şi invitat să-şi reţină tusea.În ceea ce priveşte alimentaţia, trebuie să consume numai cantităţi mici de lichide reci. Pacientul este examinat, fără a amplifica respiraţia şi fără a tuşi, iar pe torace se poate aplica o pungă cu gheaţă, pe partea care sângerează.
   - Tratamentul medicamentos: anxiolitice la nevoie, antitusive (codeină 45 mg × 3/zi), hemostatice.

Tratamentul chirurgical

Indicaţii:

- Formele unilaterale, uscate sau hemoragice, în special cele saciforme (drenează dificil);
- Formele cu hemoragii repetate;
- Formele cu obstrucţii ireversibile;
- Formele cu pneumonii cronice sau frecvent recidivante.

Contraindicaţii:

- Formele difuze bilaterale;
- Formele asociate cu boli generale grave;
- Vârstnicii peste 70 de ani;
- Puseul inflamator grav.

Evoluţie. Complicaţii

Evoluţia – traseul evolutiv al bronşiectaziei este foarte variabil. Boala uşoară se caracterizează prin absenţa colonizării bacteriene, exacerbări rare, extindere radiologică mai redusă şi mai puţine simptome, în timp ce formele severe includ colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa*, exacerbări frecvente şi severe, dispnee intensă, cu alterarea funcţiei pulmonare şi extindere radiologică pe mai mult de trei lobi[4].

Complicații:

a) Complicațiile infecțioase – pot fi de mai multe tipuri: infecție bronșică permanentă, pneumonie peribronșiectatică/abces pulmonar, empiem pleural sau diseminări septice la distanță. Exacerbările se răsfrâng negativ asupra calității vieții pacienților și și asupra rezultatelor tratamentului pe termen lung.

b) Complicațiile hemoragice sunt amorsate de cele mai multe ori de o acutizare infecțioasă. Nu se corelează cu extinderea bronșiectaziilor și pot avea amplitudine variată, uneori potențial letală. În acest ultim caz, se va recurge de urgență la embolizarea arterei bronșice.

c) Insuficiența respiratorie cronică se instalează pe parcursul multor ani, culminând cu cordul pulmonar cronic.

d) Amiloidoza apare ca un efect secundar al supurației cronice și este sugerată de existența hipocratismului digital, constituirea sindromului nefrotic și, eventual, a hepato-splenomegalei.

Prognosticul și monitorizarea bolii

În era preantibiotică, mortalitatea bolnavilor de bronșiectazie era de 20-40%, iar circa jumătate din decese se produceau în primii 5 ani de evoluție. Cele mai mari rate de mortalitate se înregistrau la copiii cu debut înaintea vârstei de 10 ani, din care majoritatea nu depășeau vârsta de 20 de ani. Complicațiile infecțioase constituiau invariabil cauza directă a decesului.

Începând cu anii '50, odată cu generalizarea vaccinărilor la populația infantilă și accesul la terapia eficace cu antibiotice, infecțiile respiratorii la copii și adolescenți au devenit mai rare, iar vindecările sunt aproape regula. Supraviețuirile sunt incomparabil mai lungi, vârsta medie la deces s-a deplasat spre deceniile 6 și 7 de viață, iar cauza decesului este cel mai adesea cordul pulmonar cronic[1].

Cu excepția unor cazuri rare de anomalii congenitale, aproape toate cazurile de bronșiectazie sunt dobândite, apariția lor fiind legată de agresiunea directă, de cele mai multe ori de natură infecțioasă, asupra peretelui bronșic.

Astfel, măsurile profilactice trebuie să vizeze rezolvarea sau controlul cât mai bun al factorilor patogenetici (corpi străini intrabronșici, tumori endobronșice, astm) care favorizează și pot întreține procese infecțioase la nivel bronho-pulmonar, precum și tratarea corectă și precoce a acestora.

DE REȚINUT

- Bronșiectazia este dilatarea permanentă și evolutivă a uneia sau mai multor bronhii de calibru mediu.
- Cel mai frecvent simptom întâlnit este tusea cronică productivă, de cele mai multe ori cu spută purulentă abundentă.
- Ca și investigații paraclinice, se efectuează analize uzuale de laborator, culturi din spută, radiografie toracică, tomografie computerizată, bronhoscopie și explorări funcționale respiratorii.
- Tratamentul este individualizat, în funcție de starea pacientului, germenii implicați și complicații.
- Complicațiile bronșiectaziei pot fi hemoragice, infecțioase sau insuficiența respiratorie cronică, culminând cu cordul pulmonar cronic.

Bibliografie

1. Bogdan MA. Pneumologie. Editura Universitară „Carol Davila“ București, 2008, ISBN 978-973-708-283-1.
2. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45: 1446–1462.
3. Amy E Seitz, Kenneth N Olivier, Jennifer Adjemian, Steven M Holland, D Rebecca Prevots – Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. PubMed Aug;142(2):432-439. doi: 10.1378/chest.11-2209
4. Oancea C, Fira-Mlădinescu O, Tudorache V. Tratat de pneumologie pentru medicii rezidenți. Editura „Victor Babeș“ Timișoara, 2021, ISBN 978-606-786-225-6.
5. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. British Thoracic Society guidelines for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65 Suppl 1:i1-58.
6. Ungureanu G, Covic A. Terapeutică Medicală. Editura Polirom, 2014, ISBN 978-973-46-4804-7.
7. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *Am J Roentgenol.* 1999; 173:81–8.
8. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2012; 186:657-665.

Capitolul 11
Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv

Loredana-Crista Laslo, Camelia Cristina Diaconu

Definiție

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) este o tulburare a somnului caracterizată de episoade de apnee obstructivă, hipopnee și/sau treziri repetate asociate cu efort respirator, cauzate de colabarea căilor respiratorii superioare (în general de la la nivelul orofaringelui) în timpul somnului[1].

Se definesc următorii termeni, ce reprezintă evenimente anormale asociate respirației:

- **Apneea**: oprirea completă sau aproape completă (cu ≥90% din fluxul de bază) a fluxului aerian o durată ≥10 secunde;
- **Hipopneea**: reducerea fluxului respirator cu ≥30% din fluxul de bază o durată de ≥10 secunde, la care se asociază cel puțin una din următoarele:
  - Desaturare cu ≥3%.
  - Trezirea din somn.
- **Trezirea asociată efortului respirator**: trezirea din somn în urma unui efort crescut respirator sau în urma reducerii fluxului respirator ≥10 secunde, fără să îndeplinească criteriile pentru apnee sau hipopnee[2].

Date epidemiologice

SASO este cel mai frecvent tip de patologie asociată somnului. Afectează mai ales bărbații, dar și copiii și femeile (în special în perioada post-menopauză)[1]. Prevalența în populația generală este de aproximativ 15-30% în cazul sexului masculin, de 5-15% în cazul sexului feminin și este în creștere, probabil asociată creșterii prevalenței obezității[1,3].

Etiopatogenie

Factorii de risc asociați cu SASO sunt:

Factori structurali

- Variații anatomice înnăscute (de exemplu, retrognația, micrognația, hipoplazia mandibulară);
- Hipertrofia amigdaliană;
- Hipertrofia mucoasei nazale (de exemplu, rinitele alergice sau medicamentoase);
- Polipii nazali;
- Deviația de sept nazal;
- Tumori sau stenoze la nivelul nazofaringelui sau orofaringelui;
- Macroglosie;
- Alungirea posterioară a palatului moale;
- Alungirea uvulei;
- Sindromul Down;
- Sindromul Marfan;
- Sindromul Prader-Willi.

Factori non-structurali

- Obezitatea;
- Distribuția centrală a grăsimii;
- Sexul masculin;
- Vârsta;
- Perioada post-menopauză;
- Consumul de alcool (mai ales înainte de culcare);
- Fumatul;
- Hipotiroidismul;
- Acromegalia;
- Sindroame neurologice (de exemplu, distrofii musculare);
- Accidentul vascular cerebral.

Factori genetici[4,5]

Din punct de vedere fiziopatologic, SASO se produce prin obstrucția recurentă a căilor aeriene superioare, cel mai frecvent la nivelul nazofaringelui (prin palatul moale), sau la nivelul orofaringelui (prin limbă) în timpul somnului[4]. Există factori anatomici, vasculari și neuromusculari ce favorizează acest proces, însă mecanismul nu este complet elucidat[5].

- Factorii anatomici care pot favoriza dezvoltarea SASO au fost enumerați mai sus.
- Factori vasculari: redistribuția fluidelor dinspre caudal spre cranial, odată cu schimbarea poziției din ortostatism în decubit dorsal (fenomen accentuat la pacienții cu insuficiență cardiacă)[6].

- Factorii neuromusculari sunt:
  - Activitatea musculară de la nivelul căilor respiratorii superioare, mai scăzută pe timpul somnului (de exemplu, mușchiul tensor palatin).
  - Legătura dintre căile respiratorii extratoraciceși cele intratoracice – cu realizarea tracțiunii caudale a traheei și a carinei și creșterea diametrului acestora în timpul inspirației. Acest mecanism de tracțiune poate fi îngreunat, restricționat în unele situații patologice (de exemplu, obezitate, lichid de ascită).
  - Instabilitatea controlului ventilator (de exemplu, scăderea sensibilității la creșteri ale dioxidului de carbon)[5,7].

Pe perioada somnului, comparativ cu perioada de veghe, apar modificări fiziologice care pot favoriza apariția obstrucției de căi aeriene superioare, mai ales la persoanele cu predispoziție:

- Scăderea activității musculare (de exemplu, a mușchilor tensori palatini).
- Îngustarea calibrului faringian.
- Creșterea complianței pereților faringieni[5].

Îngustarea căilor aeriene determină o creștere a vitezei fluxului de aer la acel nivel, formându-se și turbulențe, traduse clinic prin sforăit. Sforăitul nu este sinonim cu SASO, însă sugerează o predispoziție la colabare a căilor aeriene superioare în timpul somnului[5].

Perioadele de apnee din timpul somnului determină scăderea presiunii parțiale a oxigenului (PaO_2) și creșterea presiunii parțiale a dioxidului de carbon ($PaCO_2$) în sânge. Consecința pe termen lung a hipoxemiei este dezvoltarea hipertensiunii pulmonare (prin vasoconstricția pulmonară indusă de hipoxemie), ceea ce conduce în timp la cord pulmonar cronic. Acidoza respiratorie determinată de hipercapnie determină creșterea retenției de bicarbonat prin mecanism renal și scăderea reabsorbției de clor. În plus, creșterea activității simpatice se traduce prin apariția hipertensiunii arteriale[8].

Tabloul clinic

Simptomatologie

Anamneza în cazul suspiciunii de SASO privește atât interogarea pacientului, cât și pe cea a partenerului său de somn, de multe ori simptomele fiind observate de către partener/parteneră. În Tabelul 1 se regăsesc simptomele diurne, precum și cele nocturne asociate cu SASO[1].

Somnolența diurnă excesivă este unul dintre cele mai importante simptome, afectând calitatea vieții pacienților. Inițial, pacientul poate adormi în timpul unor activități monotone (de de exemplu, în timp ce citește sau se uită la televizor), însă în cazuri mai avansate poate adormi și în timpul unor activități ce necesită vigilență (de exemplu, la volan). Somnolența diurnă poate fi mascată de activitate (de exemplu, la serviciu) sau de consumul de substanțe (de exemplu, cafea). Severitatea acestui simptom poate fi evaluată prin aplicarea chestionarului Epworth, chestionar completat de către pacient[1].

TABELUL 1. Simptomele asociate cu SASO[1]

Simptome diurne	Simptome nocturne
Somn neodihnitor	Sforăit zgomotos
Somnolență diurnă excesivă	Episoade de apnee ce întrerup sforăitul (în general observate de către partener/parteneră)
Cefalee matinală	Somn neliniștit cu treziri prin episoade de „gasping" sau de înecat
Stare de oboseală	Insomnie
Deficite cognitive – cu tulburări de memorie	Nicturie
Scăderea vigilenței	
Confuzie matinală	
Depresie	
Anxietate	
Disfuncții sexuale	
Reflux gastro-esofagian	
Hipertensiune arterială	

TABELUL 2. Chestionarul Epworth[9,10]

Risc de adormire / Situație	Niciodată	Minim	Moderat	Mare
	(puncte)			
Așezat și citind o carte/un ziar	0	1	2	3
Urmărind un program la televizor	0	1	2	3
Așezat, inactiv, într-un loc public (de exemplu, cinema, teatru, sală de așteptare)	0	1	2	3
Pasager într-un vehicul pentru o călătorie de cel puțin o oră, fără oprire	0	1	2	3
Așezat după-amiaza pentru a se odihni	0	1	2	3
Așezat și vorbind cu cineva	0	1	2	3
Așezat, după o masă fără băuturi alcoolice	0	1	2	3
Conducând mașina, în timpul unei opriri a circulației de câteva minute	0	1	2	3
	Total puncte =			

Chestionarul Epworth li se aplică pacienților, se calculează scorul total și se interpretează astfel:

- 0-7 puncte: somnolență anormală puțin probabilă;
- 8-9 puncte: somnolență diurnă moderată;
- 10-15 puncte: somnolență diurnă probabil excesivă, se poate lua în considerare evaluarea medicală;
- 16-24 puncte: somnolență diurnă excesivă, se recomandă evaluare medicală[9,10].

Sforăitul este un alt simptom important, cu sensibilitate crescută pentru SASO (80-90%), însă cu specificitate scăzută (aproximativ 50%). Evenimentele asociate trezirilor (cum ar fi „gasping-ul" sau trezirea prin senzația de înecare) au o specificitate pentru SASO mai mare decât sforăitul (84%), însă cu o sensibilitate mult mai mică (52%)[1,11].

Cefaleea matinală poate fi prezentă în aproximativ o treime din cazurile de SASO, are caracter constrictiv, este localizată frontal și nu asociază fenomene însoțitoare (greață, vărsături, fotofobie etc.). De obicei, are o durată de câteva ore[1].

Interogarea pacienților cu privire la semnele și simptomele sugestive pentru SASO trebuie să se adreseze și categoriilor de pacienți cu risc de SASO, care deseori se prezintă la medic pentru altă simptomatologie dominantă, însă anamneza atentă poate identifica și elemente sugestive pentru SASO. Pacienții cu risc de SASO sunt cei ce asociază[12]:

- Obezitate (indice de masă corporală >35 kg/m^2);
- Insuficiență cardiacă congestivă.;
- Fibrilație atrială;
- Hipertensiune arterială rezistentă la tratament;
- Diabet zaharat de tip 2;
- Aritmii nocturne;
- Accident vascular cerebral;
- Hipertensiune pulmonară;

Examenul clinic

Examenul clinic nu obiectivează semne specifice, însă poate obiectiva modificări structurale care sugerează un risc crescut de SASO (vezi mai sus, Factori de risc structurali). De asemenea, îngustarea căii aeriene poate fi apreciată și prin examinarea orofaringelui la un examen clinic uzual, prin folosirea clasificării modificate Mallampati sau prin clasificarea poziției limbii Friedman, ambele fiind corelate cu severitatea SASO[13]. În plus, pe lângă calculul indicelui de masă corporală pentru stabilirea severității obezității, este utilă măsurarea circumferinței gâtului, existând o asociere mai puternică între SASO și circumferința gâtului:

- peste 43 cm la bărbați;
- peste 40 cm la femei[12].

Investigații paraclinice

Pacientul cu suspiciune de SASO trebuie investigat atât în vederea stabilirii diagnosticului, cât și pentru evaluarea comorbidităților.

- **Screeningul pentru SASO:** se realizează prin aplicarea chestionarelor validate pacienților cu suspiciune clinică. Chestionarele validate ce pot fi utilizate sunt:
  - Chestionarul Epworth (vezi mai sus);
  - Chestionarul STOP-BANG;
  - Chestionarul Berlin;
  - Scorul clinic pentru apneea în somn[1].
- **Investigațiile paraclinice uzuale:** aduc puține elemente utile pentru diagnosticul SASO, însă pot aduce informații despre complicațiile secundare SASO, de exemplu:
  - Hemograma: poate obiectiva policitemia (secundară hipoxemiei nocturne), însă este o situație mai rară, trebuie efectuat diagnosticul diferențial și cu alte etiologii posibile pentru policitemie[14].
  - Analiza gazelor arteriale:
    - Poate obiectiva creșterea bicarbonatului, în contextul asocierii hipercapniei nocturne și a acidozei respiratorii. Hipercapnia cronică poate fi de asemenea atribuită unor patologii ce se pot asocia cu SASO, de exemplu sindromul de obezitate-hipoventilație sau boala pulmonară obstructivă cronică.
    - Este de reținut și faptul că, pe timpul zilei, PaO$_2$ este de cele mai multe ori în limite normale, hipoxemia fiind tranzitorie, în timpul nopții[15];
  - Ecocardiografia: elemente sugestive pentru hipertensiune pulmonară[1].

De asemenea, se pot utiliza metode imagistice sau proceduri minim-invazive pentru identificarea sediului obstrucției, de exemplu:

- Tomografia computerizată;
- Rezonanța magnetică;
- Endoscopia;
- Fibroscopia nazo-faringo-laringiană[4].

Standardul de aur pentru confirmarea diagnosticului și determinarea severității bolii este polisomnografia asistată în laborator, însă se pot utiliza și polisomnografe portabile, la domiciliu.

Polisomnografia (asistată în laborator sau cu poligraf portabil) se indică oricărui pacient cu somnolență diurnă excesivă care asociază cel puțin două din următoarele:

- Sforăit zgomotos habitual;

  - Gasping, înecat sau perioade de apnee în timpul somnului, obiectivate de către partener/parteneră;
  - Hipertensiune arterială[1].

- **Polisomnografia asistată în laborator:**
  - Este standardul de aur pentru patologiile asociate somnului.
  - Este preferată în loc de testarea la domiciliu, în următoarele situații:
    - Pacienți cu patologie semnificativă cardiovasculară sau respiratorie;
    - Suspiciunea asocierii și a altor tipuri de patologii asociate somnului (de exemplu, sindrom de obezitate-hipoventilație);
    - Patologie neuromusculară asociată;
    - Istoric de accident vascular cerebral;
    - Consum cronic de opioide;
    - Insomnie severă;
    - Situații în care nu se poate realiza evaluarea la domiciliu;
    - Testul de apnee în somn efectuat la domiciliu este negativ sau are rezultate neconcludente[15].
  - Pe parcursul investigației pacientul este monitorizat pe timpul somnului și se înregistrează următoarele:
    - Saturația în oxigen;
    - Fluxul respirator și pauzele respiratorii;
    - Etapele somnului;
    - Perioadele de trezire;
    - Electroencefalografia (EEG).
    - Electromiografia (EMG);
    - Electrooculografia (EOG);
    - Electrocardiografia (ECG)[4].
  - Rezultatele oferite sunt:
    - Evenimentele de apnee și de hipopnee;
    - Perioadele de desaturare;
    - Trezirile asociate efortului respirator care cauzează fragmentarea somnului;
    - Semne asociate comorbidităților (de exemplu, aritmii)[4].
  - Pe baza rezultatelor se calculează următoarele scoruri:
    - Indicele de apnee-hipopnee (AHI): numărul de episoade de apnee și de hipopnee raportate la ora de somn;
    - Indicele de perturbare respiratorie (RDI): numărul de epsioade de apnee, de hipopnee și de treziri asociate efortului respirator raportate la ora de somn;
    - Indicele evenimentelor respiratorii (REI): numărul de episoade de apnee și hipopnee cu desaturare ≥4% raportate la ora de somn[4].

Important! Un prim rezultat negativ în contextul suspiciunii clinice înalte impune repetarea testului (este posibil efectul de „primă noapte“; în care pacientul nu poate dormi corespunzător în laborator, motiv pentru care rezultatele nu sunt precise)[15].

- **Testul de apnee în somn efectuat la domiciliu cu polisomnograf portabil:**
  - Este o modalitate validată pentru diagnosticarea SASO, însă un rezultat negativ nu poate exclude diagnosticul de SASO.
  - Se recomandă pacienților cu suspiciune clinică de SASO, fără comorbidități semnificative.
  - Nu se recomandă pacienților cu meserii cu risc (de exemplu, piloții, controlorii de trafic aerian, șoferii etc.). În cazul acestora se recomandă direct efectuarea polisomnografiei asistate în laborator.
  - În cazul unor rezultate neconcludente sau al unui rezultat negativ în contextul unei suspiciuni clinice mari, se recomandă direct testarea prin polisomnografie asistată[1,15].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza rezultatelor studiilor somnului:

- Polisomnografia asistată în laborator:
  - AHI/RDI/REI: 5-14 pe ora de somn pentru pacienții simptomatici sau cu comorbidități asociate;
  - AHI/RDI/REI: ≥15 pentru pacienții asimptomatici.
- Testul de apnee în somn efectuat la domiciliu:
  - REI ≥15 pe oră raportat la timpul înregistrat[1].

Clasificarea bolii

SASO se clasifică în funcție de severitatea bolii, cel mai frecvent utilizând AHI:

- **SASO ușor**: AHI = 5-15.
- **SASO moderat**: AHI = 16-30.
- **SASO sever**: AHI >30[16].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se poate face cu alte cauze de somnolență diurnă excesivă, de exemplu:

- Deprivarea de somn;
- Alte tulburări asociate somnului:
  - Sindromul de apnee în somn de tip central
  - Sindroame cu hipoventilație (de exemplu, sindromul obezitate-hipoventilație)
  - Hipersomnolența de origine centrală (de exemplu, narcolepsia)
  - Tulburări de ritm circadian

  - Sindromul picioarelor neliniștite etc.
- Hipotiroidismul;
- Encefalopatia hepatică;
- Boala cronică de rinichi în stadiul final;
- Insuficiența adrenală;
- Tulburări neurologice:
  - Boli neurodegenerative (de exemplu, boala Parkinson, demență Alzheimer etc.);
  - Scleroza multiplă;
  - Scleroza laterală amiotrofică etc.;
- Tulburări psihiatrice (de exemplu, depresie, anxietate, abuz de substanțe, somnolență psihogenă etc.);
- Secundar consumului medicamentos (de exemplu, benzodiazepine, antipsihotice, analgezice opioide, antihistaminice, antiepileptice etc.)[1].

Tratament

Recomandări generale:

- Managementul factorilor de risc modificabili (de exemplu, evitarea consumului de sedative)[17].
- Scăderea ponderală în cazul pacienților cu supraponderalitate sau obezitate[17].
- Igiena somnului:
  - se preferă poziția în decubit lateral în timpul somnului;
  - evitarea somnului de după-amiază;
  - evitarea consumului de stimulante (de exemplu, cafea, ciocolată) înainte de culcare;
  - evitarea meselor consistente înainte de culcare;
  - evitarea consumului de alcool înainte de culcare;
  - evitarea luminilor puternice sau a ecranelor înainte de culcare;
  - menținerea unei rutine a somnului și un program de 7-8 ore de somn pe noapte[18,19].
- Conducerea autovehiculelor poate fi afectată de simptomatologia SASO (somnolență diurnă, scăderea vitezei de reacție și a capacității de concentrare), existând un risc crescut de accidente rutiere. De aceea, se recomandă evitarea conducerii de autovehicule până la controlul simptomelor prin tratament[20].
- Tratamentul corespunzător al bolilor asociate[1].

Prima linie de tratament este ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă.

- Aceasta se indică tuturor pacienților cu SASO moderat-sever (cu AHI ≥15) sau pacienților cu AHI <15 și simptomatici[1].
- Poate fi de mai multe tipuri:
  - ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă continuă (CPAP);
  - ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă cu ajustare automată (APAP);
  - ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă bifazică (BPAP)[4].
- De primă intenție este utilizarea CPAP.
- BPAP se utilizează în cazul intoleranței CPAP sau în caz de efecte secundare (de exemplu, barotraumă).
- Se recomandă utilizarea ei pe toată perioada somnului, cu o durată minimă de 4 ore[4].
- Presiunile recomandate la inițiere sunt următoarele, cu titrare ulterioară:
  - În cazul CPAP: presiune pozitivă de 4 cm H_2O;
  - În cazul BPAP:
    - presiunea pozitivă inspiratorie (IPAP) de 8 cm H_2O;
    - presiunea pozitivă expiratorie (EPAP) de 4 cm H_2O[21].
- Titrarea se realizează în laborator în timpul polisomnografiei sau cu ajutorul APAP[4].

Variante alternative pentru pacienții care refuză sau nu tolerează ventilația noninvazivă:

- Dispozitive orale. Se utilizează pe timpul somnului, pentru menținerea avansării mandibulare și prevenirea colabării căilor respiratorii. Dispozitivele ajustabile sunt preferate.
- Modificări ale căilor aeriene superioare:
  - avansarea maxilo-mandibulară (crește astfel spațiul retrolingual și retropalatin);
  - uvulopalatofaringoplastia;
  - traheostomia (este de ultimă linie sau în cazurile urgente).
- Alte opțiuni: stimularea nervului hipoglos, ablația prin radiofrecvență a limbii și a palatului moale, implant palatin.
- Terapia pozițională: dispozitive utilizate pentru menținerea decubitului lateral în timpului somnului (evitarea dormitului pe spate)[22].

Evoluție. Complicații

SASO este o patologie cu evoluție progresivă în lipsa tratamentului. Evoluția SASO depinde de mai mulți factori, precum severitatea obstrucției și comorbiditățile asociate.

Complicațiile SASO pot fi:

- Hipertensiunea arterială;
- Aritmii cardiace induse de hipoxie (de exemplu, fibrilație atrială, flutter atrial);
- Hipertensiunea pulmonară și dezvoltarea cordului pulmonar cronic;
- Insuficiența respiratorie cronică;
- Evenimente cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral și risc de moarte subită);
- Demența vasculară;

- Riscul crescut de accidente rutiere (prin episoadele de microsomn)[1].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul SASO este favorabil, în condițiile diagnosticării precoce și aderenței la tratament. Mortalitatea este însă mai mare în cazul pacienților cu SASO cu forme severe care nu sunt tratați, utilizarea CPAP scăzând semnificativ mortalitatea [22,23].

Pentru pacienții la care se inițiază ventilația noninvazivă, se recomandă inițial monitorizare la una-trei luni, ulterior monitorizare anuală sau mai devreme, la nevoie.

DE REȚINUT

- SASO este o tulburare a somnului caracterizată de episoade de apnee obstructivă, hipopnee și/sau treziri repetate asociate efortului respirator, cauzate de colabarea căilor respiratorii superioare în timpul somnului.
- Somnolența diurnă excesivă este unul dintre cele mai importante simptome, afectând calitatea vieții pacienților.
- Examenul clinic este nespecific, însă poate identifica factori de risc structurali sau semne ale complicațiilor bolii.
- Standardul de aur pentru diagnostic este polisomnografia asistată în laborator.
- Criteriile pentru diagnostic la examinarea prin polisomnografie asistată în laborator sunt:
  - AHI/RDI/REI: 5-14 pe ora de somn, pentru pacienții simptomatici sau cu comorbidități asociate.
  - AHI/RDI/REI: ≥15, pentru pacienții asimptomatici.
- Clasificarea SASO:
  - SASO ușor: AHI = 5-15.
  - SASO moderat: AHI = 16-30.
  - SASO sever: AHI >30.
- Prima linie de tratament este ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă.

Bibliografie

1. Kline LR. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2023.
2. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med.* 2012; 08(05):597-619.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014.
4. Wickramasinghe H, Rowley JA. [Internet]. Obstructive Sleep Apnea (OSA). Medscape; 2020 [cited 2023Apr30]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/295807-overview.
5. Badr MS. Pathophysiology of upper airway obstruction in obstructive sleep apnea in adults. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate ; 2023.
6. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift. *Circulation.* 2010;121(14):1598–605.
7. White DP. The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34(1):1-6
8. Shah FA, Moronta S, Braford M, Greene N. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension: a review of literature. *Cureus.* 2021;13(4):e14575.
9. Epworth Sleepiness Scale [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2023May5]. Available from: https://www.cdc.gov/niosh/emres/longhourstraining/scale.html
10. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991; 14(6):540-5.
11. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? *JAMA.* 2013;310(7):731.
12. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-276.
13. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2013;148(4):540–7.
14. Gangaraju R, Sundar KM, Song J, Prchal JT. Polycythemia is rarely caused by obstructive sleep apnea. *Blood.* 2016; 128(22): 2444.

15. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(03):479-504.
16. Qaseem A. Management of obstructive sleep apnea in adults: aclinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine.* 2013;159(7):471-83.
17. Kryger MH, Malhotra A. Obstructive sleep apnea: Overview of management in adults. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate ; 2023.
18. Lee SA, Paek JH, Han SH. Sleep hygiene and its association with daytime sleepiness, depressive symptoms, and quality of life in patients with mild obstructive sleep apnea. *J Neurol Sci.* 2015; 359(1-2):445-449.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Sleep Hygiene Tips. CDC. Updated October 28, 2021. https://www.cdc.gov/sleep/about_sleep/sleep_hygiene.html [Accessed May 6, 2023].
20. Ayas N, Skomro R, Blackman A, et al. Obstructive sleep apnea and driving: A Canadian Thoracic Society and Canadian Sleep Society position paper. *Can Respir J.* 2014;21(2):114-123.
21. Kushida CA,Chediak A, Berry RB, et al. Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(2):157–171.
22. Amboss. Sleep apnea. Amboss. Updated September 10, 2021. https://next.amboss.com/us/article/Lh0wef?q=sleep%20apnea#Yd557ef52a59605eac2ff1f7d7ce2105a.
23. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. [Updated 2022 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/

PARTEA a 2-a
Patologia cardiovasculară

CAPITOLUL 12 **Pericarditele** **149**
Bogdan Augustin Chiș
Pericardita acută **149**
Pericardita cronică **152**

CAPITOLUL 13 **Endocardita infecțioasă** **156**
Mihaela Mocan, Sorin Pop, Adelina Gigă

CAPITOLUL 14 **Valvulopatiile mitrale și aortice** **167**
Ruxandra-Nicoleta Horodinschi, Camelia Cristina Diaconu
Valvulopatiile mitrale **167**
Valvulopatiile aortice **175**

CAPITOLUL 15 **Tulburările de ritm cardiac** **184**
Andreea Varga, Liviu Cristescu, Ioan Țilea

CAPITOLUL 16 **Tulburările de conducere ale inimii** **198**
Daniel Florin Lighezan, Dana-Roxana Buzaș, Paul-Gabriel Ciubotaru

CAPITOLUL 17 **Cardiomiopatiile. Miocarditele** **211**
Cristina Andreea Adam, Dragoș Marcu, Florin Mitu
Cardiomiopatia dilatativă **211**
Cardiomiopatia hipertrofică **220**
Cardiomiopatia restrictivă **229**
Cardiomiopatiile aritmogene **236**
Miocarditele **240**

CAPITOLUL 18 **Boala coronariană** **254**
Simona Ruxanda Drăgan, Dana Emilia Velimirovici, Daniel Duda-Seiman, Emilia Dana Man, Nilima Rajpal Kundnani
Sindromul coronarian cronic **256**
Sindromul coronarian acut **264**

CAPITOLUL 19 **Edemul pulmonar acut** **284**
Alexandru Scafa-Udriște, Diana Irena Stănciulescu

CAPITOLUL 20 **Șocul cardiogen** **294**
Simona Ruxanda Drăgan, Maria Rada, Florina Buleu, Ana Maria Pah

CAPITOLUL 21 **Cordul pulmonar cronic** **308**
Mihaela Hostiuc

CAPITOLUL 22 **Insuficiența cardiacă cronică** **317**
Vlad-Sabin Ivan, Dana-Roxana Buzaș, Daniel Florin Lighezan

CAPITOLUL 23 **Hipertensiunea arterială** 338
Luminița-Bianca Grosu, Andra-Ioana Nuță, Camelia Cristina Diaconu
- Hipertensiunea arterială primară 338
- Hipertensiunea arterială secundară 352

CAPITOLUL 24 **Tromboembolismul venos. Bolile venelor** 363
Mihaela Hostiuc
- Tromboembolismul venos 363
- Bolile venelor 384

CAPITOLUL 25 **Bolile aortei și ale arterelor periferice** 391
Mihaela Mocan, Mirela-Anca Stoia, Diana Costa
- Bolile aortei toracice și abdominale 391
- Bolile arteriale periferice 407

CAPITOLUL 26 **Hipertensiunea pulmonară** 423
Alina Ioana Scărlătescu

Capitolul 12
Pericarditele

Bogdan Augustin Chiş

Definiție

Pericarditele reprezintă un complex de afecțiuni, acute sau cronice, caracterizate de inflamația pericardului prin diferite mecanisme.

Anatomie și fiziologie

Pericardul este o dublă membrană, predominant fibroelastică, care înconjoară inima. Cele două membrane (pericardul parietal și cel visceral) se continuă reciproc la nivelul originii vaselor mari și formează o cavitate care conține în mod fiziologic aproximativ 20-50ml lichid pericardic.[1] Membrana viscerală este mai bine vascularizată atât arterial (artera mamară internă, artera pericardofrenică, arterele esofagiene, arterele timice), cât și venos (drenare în venele toracică internă, frenică, azygos, brahiocefalică și cavă superioară) iar inervația este vagală, frenică și simpatică (comună cu plexul brahial). Foița parietală este predominant fibroasă, acelulară.[2]

Pericardul menține poziția inimii în torace. Orice modificare la nivelul acestuia duce la modificări ale poziției cordului și, secundar, la modificări ale examenului obiectiv cardiac (șoc apexian, aria matității cardiace etc.). Efectele sale asupra ciclului cardiac se observă în diastolă prin rolul său restrictiv, de reglare a presiunilor diastolice intracavitare. Presiunile intrapericardice sunt influențate de asemenea și de ciclul respirator, fiind asemănătoare celor intrapleurale.[3] Lichidul pericardic este secretat de membranele pericardice, având un rol important prin reducerea lucrului mecanic al inimii, a frecării dintre foițele pericardului. Compoziția sa este predominant hipoproteică, având compoziție asemănătoare lichidului cefalorahidian, limfocite, LDH.[4] Orice creștere a cantității de lichid pericardic poate influența funcția cardiacă prin afectarea volumului diastolic.

Clasificare

După tipul debutului și evoluție, pericarditele se pot împărți în acute (sub 6 săptămâni), subacute (între 6 săptămâni și 6 luni) sau cronice (peste 6 luni).[5]

PERICARDITA ACUTĂ

Pericardita acută reprezintă inflamația (de orice cauză) pericardului cu durată limitată (până la 2-6 săptămâni). Este însoțită în majoritatea cazurilor de efuziune pericardică.

Incidența rămâne necunoscută, din cauza formelor oligosimptomatice și întârzierii diagnostice, dar se estimează un procentaj de până la 5% la pacienții cu patologie acută în centrele de cardiologie și până la 3,3/100 000 în populația generală.[6]

Există multe cauze care pot conduce la afectarea pericardului. Cele mai frecvente cauze de pericardită acută sunt sintetizate în Tabelul 1.

Tabloul clinic

Simptomul principal este durerea toracică, retrosternală, care poate fi de intensitate crescută (în special în evoluțiile rapide, scăzând în intensitate în evoluțiile îndelungate), cu iradiere la baza gâtului, umeri, marginea trapezului, membrele superioare, fiind agravată de deglutiție, tuse, inspirație. Este ameliorată de aplecarea toracelui înainte și agravată de decubitul dorsal.[5] Poate asocia febră, tahicardie sau simptomele bolii de bază (în special în cele de tip inflamator).[2]

Examenul obiectiv relevă poziția antalgică a pacientului (toracele aplecat înainte) modificarea impulsului apexian (în caz de pericardită exsudativă). Auscultatoriu se decelează frecătura pericardică (mai bine audibilă în inspirație sau la sfârșitul expirației, cu corpul aplecat înainte), zgomote cardiace diminuate. În caz de efuziune pericardică mare, pot apărea pulsul paradoxal și hipotensiunea arterială.[7]

TABELUL 1. Etiologia pericarditelor (după[2,5,7])

Infecţioasă	Virală	Virusul Coxsackie, virusul Epstein-Barr, citomegalovirus, HIV, virusul varicelo-zosterian etc.
	Bacteriană	Micobacterii, *Coxiella burneti*, pneumococ, stafilococ
	Fungică	*Histoplasma capsulatum, Aspergillus, Candida albicans, Coccidioides, Blastomyces*
	Parazitară	*Echinococus granulosus, Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica*
Non-infecţioasă	Autoimună	Lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sclerodermie, dermatomiozită, reumatism articular acut
	Idiopatică	Medicamentoasă: antituberculoase, antineoplazice
	Neoplazică	Primară sau secundară (paraneoplazice)
	Metabolică	Insuficienţă renală cronică, cetoacidoză diabetică, mixedem
	Post-leziune	Post-radioterapie, post-chirurgicală (cardiotomie, sternotomie), post-infarct miocardic, post-miocardită

Investigaţii paraclinice. Diagnosticul pozitiv

Enzimele miocardice pot să fie crescute dacă există implicarea miocardului, însă nu există o dinamică/creştere specifică, precum în sindroamele coronariene, aceste evaluări fiind de multe ori necesare, în contextul durerii toracice.[5]

Electrocardiograma are modificări nespecifice, în special în primele faze, acute, când nu se asociază efuziunea pericardică. Odată cu apariţia colecţiei pericardice, în funcţie de cantitatea acesteia, se pot descrie patru faze: supradenivelarea segmentului ST, cu concavitatea în sus (prima fază, în primele zile), ulterior segmentul ST urmând să revină la linia izoelectrică, însă însoţit de unda T, care devine aplatizată (faza a doua, până la câteva săptămâni), urmând ca unda T să devină negativă (faza a treia), şi, în final, revenirea undei T la normal (faza a patra).[8,2,5] Suplimentar, în efuziunile masive se poate asocia alternanţa electrică (datorită mobilităţii cardiace în sacul pericardic).[5] Tulburările de ritm sau de conducere, dacă apar, sunt de cele mai multe ori expresia afectării concomitente a miocardului.[2]

Radiografia toracică, explorare larg accesibilă, poate arăta afectarea pericardică (calcificări), mărirea şi modificarea siluetei cardiace şi a indicelui cardio-toracic (cord „în carafă"), dar şi afecţiuni asociate pulmonare (infecţioase, neoplazice, pleurezii) sau mediastinale.[2]

Ecografia cardiacă este metoda imagistică de elecţie pentru vizualizarea colecţiilor pericardice. Ecografia transtoracică bidimensională poate decela cu uşurinţă colecţii încă de la câţiva milimetri. Colecţiile lichidiene se caracterizează prin zone transsonice situate în sacul pericardic, adiacent cordului, în cantităţi variabile, cu localizări diferite (Fig. 1). Ele pot să fie localizate sau să intereseze întregul pericard. Efectul lor depinde de cantitate şi, în consecinţă, de presiunea pe care o exercită intrapericardic, putând afecta activitatea cardiacă (în special în diastolă, când presiunea intrapericardică crescută duce la imposibilitatea relaxării complete a miocardului, cu volume scăzute de umplere diastolică). Acest lucru este cel mai evident în tamponada cardiacă, în care o cantitate mare de lichid pericardic duce la umplerea redusă a cavităţilor cardiace (primele implicate sunt cavităţile drepte, în special atriul, care se poate colaba complet, cu scăderea consecutivă a umplerii cu sânge din venele cave şi creşterea retrogradă a presiunilor, cu semne de insuficienţă cardiacă dreaptă).

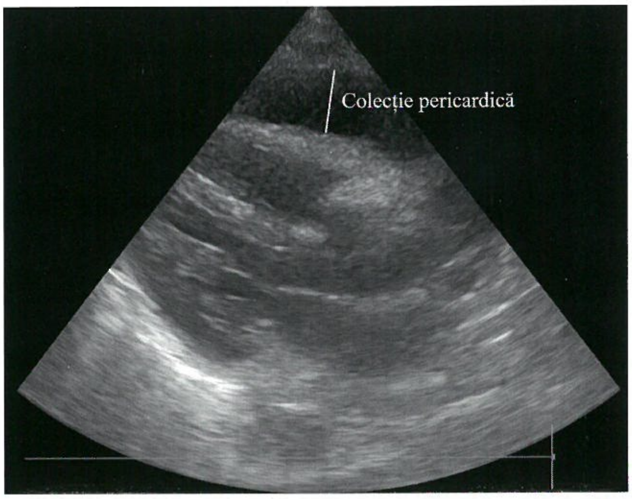


FIGURA 1. Colecţie pericardică lateral de ventriculul drept, fără semne de tamponadă, fereastră parasternală.

Tomografia computerizată (CT) este o explorare complementară, utilă în caracterizarea cât mai exactă a pericardului (în special după administrarea de substanţă de contrast, în cazul inflamaţiilor) şi a cantităţii de lichid pericardic. De asemenea, caracterizarea lichidului pericardic se face cu mai multă exactitate (diferenţierea dintre tipurile de colecţii: hemopericard *vs* exsudat *vs* empiem), precum şi identificarea existenţei unor mase tumorale sau a unor benzi de fibrină.[9]

Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) cardiacă a devenit mult mai accesibilă în ultimii ani. În comparaţie cu CT, aduce informaţii suplimentare asupra funcţionalităţii cardiace (inclusiv comparaţii inspiraţie/expiraţie), a afectării concomitente a miocardului (miopericardite, zone infarctizate). Durata mai mare de examinare (în special în cazul pacienţilor critici), precum şi condiţiile de examinare, aparatură şi personal o fac să rămână încă o explorare ţintită în cazuri selectate, neefectuându-se uzual.[10]

Examinarea lichidului pericardic obținut prin pericardocenteză ne aduce informații asupra etiologiei. Aspectul acestuia poate fi de la serocitrin (transsudat) până la purulent (piopericard), sangvinolent (hemopericard) sau cu aspect opac, dens (chilopericard). De la nivelul acestuia se pot face examinări biochimice (markeri tumorali, autoimuni, glicemie, reacție Rivalta, adenozin-dezaminaza), culturi (infecții bacteriene), citologice (neoplazii), PCR (infecții virale).[11] Pericardocenteza poate fi însoțită de puncție pericardică în cazurile cu răspuns slab la tratament și cele al căror diagnostic rămâne incert.

Diagnosticul diferențial

Având în vedere durerea, diferențierea de sindroamele coronariene este importantă. Durerea din pericardită se deosebește însă de durerea de tip anginos prin localizare, momentul apariției (durerea anginoasă este caracterizată de apariția la efort), condițiile în care cedează (aplecarea corpului *vs* repaus). De asemenea, reacțiile enzimatice în cadrul unor sindroame coronariene acute sunt caracterizate de dinamică. Examenul obiectiv poate releva frecătura pericardică în pericardite, în timp ce în cazul ischemiilor pot apărea zgomote de galop, sufluri (valvulopatii).

Durerea retrosternală poate avea și origine mediastinală (esofagiană – boala de reflux gastroesofagian, căile aeriene), însă caracteristicile durerii, precum și factorii declanșatori (trigger) sunt diferiți, anamneza atentă putând să ghideze explorările ulterioare și să le evite pe cele inutile.

Imagistica este extrem de importantă în diferențierea și caracterizarea lichidului pericardic. Grăsimea epicardică poate fi confundată de multe ori cu colecția pericardică, însă aspectul ecografic nu este transsonic, fiind neomogen, ușor hipoecogen. Apropierea pleurei stângi de pericard face ca o colecție pleurală stângă să poată fi confundată cu o colecție pericardică, însă pot fi utile examinarea din fereastra apicală și explorarea ecografică a pericardului *vs* pleură și diafragm (împreună cu explorarea cât mai completă a colecției, care în cazul pleureziilor se extinde spre posterior, fiind vizibilă și pe linia axilară sau subscapular).

Tratament

Tratamentul este în primul rând etiologic, al bolii de fond care a cauzat pericardita (tratament antimicrobian, antiviral, antineoplazic, reumatologic). Tratamentul țintit, simptomatic (de exemplu, pericardocenteza) este necesar în îmbunătățirea stării generale, ameliorarea funcției cardiace, reducerea simptomatologiei.[12]

Pe lângă modificarea stilului de viață și limitarea efortului fizic intens, se recomandă și tratamentul antiinflamator. Efectul terapiei antiinflamatoare este benefic, având în vedere starea patologică centrală, respectiv inflamația pericardului. Terapia cu antiinflamatoare trebuie să țină cont și de istoricul personal al pacientului, de eventuale afecțiuni gastrice, hemoragii digestive, motiv pentru care se pot asocia doze de antisecretorii gastrice. Tratamentul cu colchicină, deși cu efect benefic, este adeseori slab tolerat, din cauza efectelor adverse (diareea), motiv pentru care dozele pot fi reduse. Tratamentul cu glucocorticoizi, folosit în special când antiinflamatoarele nonsteroidiene nu sunt utile, trebuie redus după obținerea efectului terapeutic cu doze de 5-10 mg la fiecare 7-14 zile. Tratamentul poate fi condus de multe ori în ambulatoriu, iar monitorizarea se face clinic, imagistic (cantitatea de lichid) și biologic (se urmărește scăderea sindromului inflamator). Medicamentele și posologia sunt cuprinse în Tabelul 2. Criteriile de prognostic negativ, care arată necesitatea tratamentului și monitorizării intraspitalicești, pot fi clasificate în factori majori (febră peste 38 °C, evoluție rapidă sau lipsa răspunsului la tratament, colecție pericardică în cantitate mare sau semne de tamponadă cardiacă) și factori minori (afectare miocardică, traumatism, tratament anticoagulant sau pacienți cu imunosupresie).[12]

TABELUL 2. Tratamentul medicamentos în pericarditele acute (după [2,5,7])

Antiinflamatoare	Aspirină	750-1 000 mg la 8 ore
	Ibuprofen	600 mg la 8 ore
Colchicina		0,5-1 mg/zi
Corticoterapie	Prednison	0,2-0,5 mg/zi
Terapii țintite	Azatioprină, imunoglobuline, Anakinra	

Prognosticul si monitorizarea bolii

Frecvent apare recurența (până la 20% din cazuri). În cazul bolilor sistemice, autoimune sau neoplazice, acest procentaj crește în lipsa tratamentului bolii de bază. Complicațiile cele mai severe sunt tamponada cardiacă (cu necesitatea pericardocentezei și restabilirea statusului hemodinamic) și pericardita constrictivă (mai frecventă în cazul celor infecțioase, purulente).[13]

Monitorizarea se face atât ecografic (cantitatea de lichid, disfuncție sistolică/diastolică), biologic (sindrom inflamator), cât și prin evaluarea bolii de fond.

Tamponada cardiacă

Tamponada cardiacă apare când există o cantitate mare de lichid pericardic, cu efecte hemodinamice asupra inimii.

Etiopatogenie. Tabloul clinic

Pe lângă simptomatologia clasică a afectării pericardice (durerea de tip pericardic), există câteva semne care atrag atenția asupra severității acestei condiții.

Acumularea de lichid pericardic duce, prin creșterea presiunii intrapericardice, la scăderea capacității de relaxare (diastola) miocardice. Primele afectate vor fi cavitățile cu presiuni reduse, respectiv atriile, iar dintre acestea, cel mai afectat este atriul drept. Imposibilitatea relaxării atriale, cu scăderea consecutivă a umplerii cu sângele provenit din venele cave (sau venele pulmonare, în cazul atriului stâng) vor duce la o acumulare retrogradă și creșterea presiunilor (se va observa distensia venelor jugulare). Colecția pericardică în cantitate mare va duce la creșterea ariei matității cardiace și, de asemenea, va face auscultația dificilă, cu scăderea în intensitate a zgomotelor cardiace. Scăderea presiunii arteriale sistolice peste 10 mm Hg în timpul inspirației (pulsul paradoxal) este consecința scăderii umplerii ventriculare, cu ameliorarea acesteia în inspirație, când presiunile intrapericardice scad, concomitent cu scăderea celor intrapleurale[14]. Simptomatologia este cu atât mai accentuată cu cât acumularea colecției a fost mai rapidă. În condițiile acumulărilor masive, există o variabilitate a umplerii ventriculare (în funcție de poziția inimii în cavitatea pericardică, acum plină de lichid), tradusă prin variabilitatea undei de puls (pulsul alternant).[15] Tahipneea, dispneea și, în cazurile severe, hipotensiunea arterială completează tabloul clinic care trebuie să ducă la suspiciunea de tamponadă cardiacă.

Investigații paraclinice

Investigația de elecție este ecografia cardiacă transtoracică. Presiunile intrapericardice crescute vor duce în primă fază la scăderea umplerii diastolice, în special a atriului drept (care va fi colabat), iar ulterior doar a ventriculului drept. Afectarea cavităților stângi, în același mod, prin colabare, apare mai târziu, în formele severe, în colecțiile localizate adiacente ventriculului stâng, sau în caz de presiune sistemică redusă (de exemplu, deshidratare).[16] Colecțiile mari vor duce la instabilitatea inimii în sacul pericardic (*swinging heart*).

Examinările CT sau IRM sunt de multe ori indisponibile în contextul tabloului clinic acut, dar diagnosticul de tamponadă poate fi stabilit ecografic. Radiografia toracică nu relevă semnele de tamponadă, cu excepția unei colecții pericardice mari („cord în carafă").

Electrocardiograma, pe lângă caracteristicile generale ale pericarditelor, poate prezenta alternanța electrică – mici variații ale axului electric, traducerea electrică a *swinging heart* din ecografie.

Tratament

Pe lângă tratamentul bolii de fond, tratamentul simptomatic al tamponadei cardiace este necesar de cele mai multe ori. Pericardocenteza, atât terapeutică cât și diagnostică, duce la ameliorarea hemodinamică rapidă. Aceasta trebuie să fie făcută de personal cu experiență și în centre specializate[17]

Evoluție. Complicații

În lipsa tratamentului, tamponada cardiacă duce de cele mai multe ori la hipotensiune, debit coronarian scăzut, bradicardie sinusală și deces.

Pericardita recurentă

Recurența pericarditei se definește ca apariția unui nou episod simptomatic și dovedit paraclinic după un interval liber de 4-6 săptămâni. Cauzele recurențelor sunt multiple, de la lipsa tratamentului bolii de fond până la lipsa răspunsului la tratament.

Tratament

Reapariția semnelor de pericardită necesită atenție sporită, cu trecerea la alte linii de tratament (azatioprină, imunglobuline sau anakinra), pericardocenteză sau, în lipsa diagnosticului etiologic, la pericardotomie.[18] Lipsa tratamentului episodului inițial cu colchicină poate duce la o rată mai mare a recurențelor.[19]

Evoluție, complicații

Recurențele frecvente vor duce la cronicizare și agravarea simptomatologiei. În lipsa tratamentului, este posibilă evoluția spre pericarditele cronice constrictive.

PERICARDITA CRONICĂ

Pericardita cronică se referă la evoluția îndelungată (peste 6 luni) a afecțiunii pericardice. După tipul de evoluție, se poate clasifica în pericardite exsudative cronice sau pericardite constrictive, cele două forme având efecte diferite asupra cineticii cardiace.

Pericarditele cronice exsudative

Pericarditele cronice exsudative se referă la existența revărsatului pericardic timp de peste 6 luni, cu sau fără tratament.

Date epidemiologice

Pericarditele acute pot recidiva în până la 30% din cazuri. Cronicizarea însă este mai rară, fiind descrisă la aproximativ 2% dintre pacienți.[20]

Etiopatogenie

Cronicizarea revărsatelor pericardice poate avea drept cauză boli sistemice. Trebuie excluse tuberculoza, tumorile maligne, mixedemul, infecțiile, bolile reumatismale, înainte de a considera pericardita ca fiind idiopatică și a indica doar tratament simptomatic.[2]

Tabloul clinic

Evoluția cronică, în lipsa apariției tamponadei cardiace, face ca tabloul pericarditei cronice să fie paucisimptomatic, toleranța pacienților la acumularea progresivă fiind mai bună.[21] Pot apărea dispneea progresivă de efort, durerea toracică, iar în cazul revărsatelor mari, prin acțiunea de vecinătate, greața, sughițul, disfagia.

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice ne arată în general aspecte similare cu formele acute. Ecografia cardiacă este și aici metoda diagnostică de elecție, cu elementele prezentate anterior. Suplimentar, comparativ cu formele acute, în lichidul pericardic pot apărea filamente de fibrină, care pot da aspectul neomogen al colecției (Fig. 2).

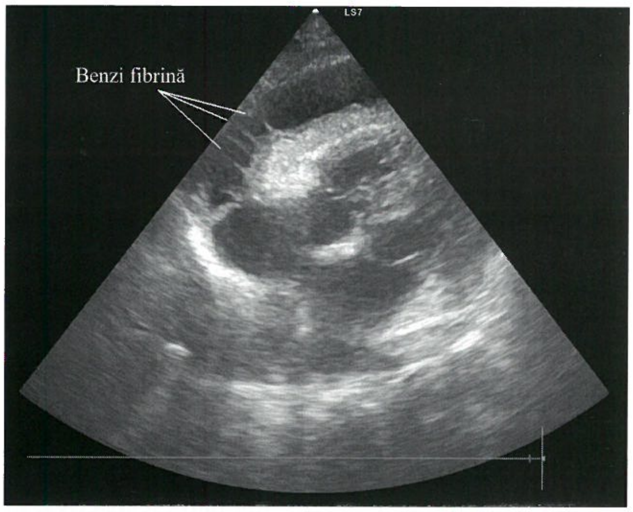


FIGURA 2. Colecție pericardică, fereastră subcostală, în care se observă benzi hiperecogene, aspect caracteristic benzilor de fibrină (care sugerează evoluția spre cronicizare)

Tratament

Pe lângă tratamentul etiologic, este necesar tratamentul simptomatic de lungă durată. În lipsa etiologiei, puncția pericardică poate aduce elemente suplimentare. Există cazuri în care este necesară pericardocenteza repetată (formele idiopatice).

Evoluție, complicații. Prognosticul și monitorizarea bolii

Evoluția pericarditelor depinde de etiologie. În lipsa tratamentului (inclusiv a bolii de fond) pericarditele cronice pot evolua spre tamponadă cardiacă, cu agravarea simptomatologiei. Monitorizarea pacienților depinde atât de etiologie (în special dacă boala de fond este controlată) cât și de cantitatea efuziunii. În timp ce o cantitate mică poate rămâne asimptomatică, o cantitate mare de lichid va deveni frecvent simptomatică. Monitorizarea se va face în primul rând clinic, iar în funcție de răspunsul la tratament, și paraclinic (ecografic și monitorizarea sindromului inflamator, preferabil prin PCR), la cel mult 3-6 luni.[22]

Pericarditele constrictive

Pericardita constrictivă este consecința modificărilor fibroase, calcare, adezive, care au loc la nivelul foițelor pericardului, cel mai frecvent ca efect al episoadelor acute, uneori recidivante.[2]

Etiopatogenie

Riscul de a dezvolta forma constrictivă depinde de etiologie: de la un risc mic în cele virale și idiopatice (însă cu o incidență crescută), la unul crescut în cele bacteriene (mai rare).[23] Modificările încep cu inflamația pericardului visceral, continuându-se cu cel parietal. Afectarea cronică a acestora, cu fibroză secundară, ulterior cu calcifcări, duce la rigidizarea întregului pericard. Funcția diastolică va fi cea afectată, pericardul pierzându-și capacitatea elastică, devenind rigid, fără a fi capabil de modularea presiunilor din timpul ciclului cardiac.

Tabloul clinic

La fel ca și în pericarditele acute, tabloul clinic este dominat de fenomenele de insuficiență cardiacă dreaptă, atriul și ventriculul drept fiind primele afectate, în ciuda lipsei unor valvulopatii semnificative sau a degradării funcției sistolice. Edemele membrelor inferioare, hepatalgiile, scăderea toleranței la efort, creșterea în volum a abdomenului (apariția ascitei) sunt cele mai frecvente acuze. Obiectiv, se pot remarca jugularele turgescente (semnul Kussmaul), pleurezia și ascita.

Investigații paraclinice

Electrocardiograma este nespecifică, cu complexe QRS cu amplitudini mici, iar în cazuri mai avansate, cu tulburări de ritm (fibrilație atrială) sau de conducere (blocuri atrio-ventriculare).[24]

Radiografia arată pericardul opac, îngroșat, uneori cu calcificări.

Diagnosticul pozitiv

Ecocardiografia are o sensibilitate crescută pentru diagnosticul pericarditei constrictive, în primul rând prin excluderea altor afecțiuni, precum și prin evidențierea profilului restrictiv. Trebuie analizate mișcarea septului interventricular (sensibilitate crescută, în contextul creșterii presiunii în ventriculul drept), fluxul transmitral și transtricuspidian și vitezele miocardului în Doppler tisular.[2]

CT și IRM pot decela cu exactitate modificările fibrotice de la nivelul pericardului. În plus, IRM poate caracteriza și eventualele afectări ale miocardului.

Cateterismul cardiac este indicat în special pentru măsurarea presiunii intraventriculare și la nivelul atriului drept, mai ales când celelalte explorări nu au adus elemente de certitudine, elementele centrale fiind creșterea presiunii intracardiace și egalizarea presiunilor de umplere stânga-dreapta.[6]

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial trebuie făcut clinic cu alte cauze de insuficiență cardiacă dreaptă. Cea mai dificilă diferențiere este de cardiomiopatia restrictivă, în care pericardul este fără calcificări, iar presiunile din ventriculul stâng se mențin constant peste cele din ventriculul drept. Biopsia miocardică poate aduce elemente în favoarea cardiomiopatiei restrictive.[12]

Tratament

Tratamentul este atât medicamentos (antiinflamatoare nonsteroidiene, tratament etiologic – antituberculoase, al bolii de fond), cât și în special chirurgical. Pericardectomia poate fi parțială sau totală, începând cu pericardul parietal. Aceasta are rol de creștere a capacității de distensie a pericardului și poate fi repetată în funcție de rezultat.[6]

Prognosticul și monitorizarea bolii

În lipsa tratamentului, evoluția este progresivă spre agravare. Supraviețuirea depinde de etiologie. Cea mai bună supraviețuire este la cea idiopatică iar cea mai redusă în cea post-iradiere, unde zonele afectate sunt mai mari (mediastin, plămân).[6]

Alte boli pericardice

Chilopericardul se referă la acumularea de limfă la nivelul pericardului. Cele mai frecvente cauze sunt traumatismele, postchirurgical, tumorile.[25]

Hemopericardul reprezintă acumularea de sânge în sacul pericardic posttraumatic, postintervențional, după disecția aortică sau în contextul tulburărilor de coagulare.[26]

Chistul pericardic este o formațiune congenitală benignă, bine delimitată, formată prin închiderea incorectă a sacului pericardic.[27]

Miopericardita se referă la afectarea concomitentă a miocardului în cadrul procesului inflamator care cuprinde pericardul, de cele mai multe ori având o cauză virală. Comparativ cu pericardita, există o creștere a enzimelor miocardice, precum și o frecvență mai mare a tulburărilor de ritm susținute (în special fibrilația atrială). Tratamentul este etiologic.[28]

DE REȚINUT

- Pericardita acută este o cauză frecventă de insuficiență cardiacă dreaptă.
- Tratamentul este în principal cu antiinflamatoare nonsteroidiene, colchicină, corticoterapie.
- Pericardita constrictivă are tratament chirurgical.
- Ecografia cardiacă este metoda de elecție a explorării imagistice a pericarditelor.

Bibliografie

1. Azarbal A, LeWinter MM. Pericardial effusion. *Cardiol Clin.* 2017;35:515-524.
2. Enache R, Rotăreasa M, Ginghină C. Bolile pericardului. În: Ginghină CD. Mic tratat de cardiologie. Ediția a II-a. Editura Academiei Române. București, 2017.
3. Shabetai R. Pericardial effusion: haemodynamic spectrum. *Heart.* 2004;90:255–256.
4. Ben-Horin S, Shinfeld A, Kachel E, et al. The composition of normal pericardial fluid and its implications for diagnosing pericardial effusions. *Am J Med.* 2005;118:636–640.
5. Loscalzo J. Pericardial Disease. In *Harrison'sprinciples of internal medicine,* 21st edition. 2022. McGraw Hill / Medical.
6. Lazarou E, Tsioufis P, Vlachopoulos C, et al. Acute pericarditis: update. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24:905–913.
7. Călin A, Ginghină C. Bolile Pericardului. În: Ginghină CD, Vinereanu D, Popescu B.Manual de cardiologie. Editura Medicală. București. 2020.
8. Masek KP, Levis JT. ECG diagnosis: acute pericarditis. *Perm J.* 2013;17(4):e146.
9. Yared K, Baggish AL, Picard MH, et al. Multimodality imaging of pericardial diseases. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2010;3:650–660.
10. Bogaert J, Francone M. Pericardialdisease: value of CT and MR imaging. *Radiology.* 2013;267:340–356.
11. Maisch B. Management von perikarditis und perikarderguss, konstriktiver und effusiv-konstriktiver perikarditis. *Herz.* 2018;43:663–678.

12. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36:2921–2964.
13. Imazio M, Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. *Cardiology Clinics.* 2017;35:505–513.
14. Khasnis A, Lokhandwala Y. Clinical signs in medicine: pulsus paradoxus. *J Postgrad Med.* 2002;48:46–49.
15. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med.* 2003;349:684–690.
16. Ginghina C, Enache R, Bengus M. Bolile pericardului. În: Ginghina C, Popescu BA, Jurcut R. Esențialul în ecocardiografie. Ediția a II-a. Editura Medicală Antaeus, București. 2013.
17. Risti AD, Imazio M, Adler Y, et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2014;35:2279–2284.
18. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:76–92.
19. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. *Circulation.* 2005;112:2012–2016.
20. Granel B, Serratrice J, Rey J, et al. La péricardite idiopathique chronique ou récidivante est-elle une maladie inflammatoire autonome? *Rev Méd Interne.* 2001;22:1204–1212.
21. Fadel BM, Galzerano D, Pergola V, et al. Massive pericardial effusion without cardiac tamponade. *Eur Heart J.* 2016;37:2612–2612.
22. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *EurHeart J.* 2013;34:1186-1197.
23. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation.* 2011;124:1270–1275.
24. Miranda WR, Oh JK. Constrictive pericarditis: a practical clinical approach. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59:369–379.
25. Rochefort MM. Review of chylopericardium. *Mediastinum.* 2022;6:3–3.
26. Levis JT, Delgado MC. Hemopericardium and cardiac tamponade in a patient with an elevated international normalized ratio. *West J Emerg Med.* 2009;10:115–9.
27. Tower-Rader A, Kwon D. Pericardial masses, cysts and diverticula: a comprehensive review using multimodality imaging. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59:389–397.
28. Imazio M, Trinchero R. Myopericarditis: etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol.* 2008;127:17–26.

Capitolul 13
Endocardita infecțioasă

Mihaela Mocan, Sorin Pop, Adelina Gigă

Definiție

Endocardita infecțioasă (EI) este o afecțiune care presupune colonizarea endocardului valvular sau mural, a valvelor protetice sau a dispozitivelor intracardiace de către un microorganism patogen. Există situații când poate fi implicat și endoteliul vascular al marilor vase intratoracice, afecțiune numită endarterită (de exemplu, infecție grefată pe ductul arterio-venos, pe coarctația de aortă, pe șunturi arterio-venoase)[1]. Leziunea caracteristică a EI este **vegetația**, o masă amorfă de dimensiuni variabile, fără vascularizație proprie, constituită din celule inflamatoare, fibrină, plachete sangvine și microorganismul incriminat[1].

Date epidemiologice

EI poate fi comunitară sau poate apărea în contextul interacțiunii cu sistemul sanitar. EI comunitară presupune apariția EI în absența unui contact recent cu mediul spitalicesc, în care diagnosticul se stabilește în primele 48 de ore de la internare. EI asociată actului medical presupune o corelație cu o interacțiune recentă cu mediul spitalicesc, în care simptomele apar la mai mult de 48 de ore de la internare[2].

La nivel global, EI are o incidență de 3-10 cazuri la 100 000 de locuitori[3,4]. Această entitate rămâne o patologie letală, cu mortalitate de până la 25% din cazurile diagnosticate. Este dificil de stabilit incidența exactă a EI, deoarece definițiile de caz au variat de-a lungul timpului și între centrele de diagnostic și tratament. În plus, prevalența condițiilor predispozante, precum boala valvulară reumatismală sau utilizarea diferitelor substanțe intravenos, variază în timp și între regiuni sau între țările cu venit redus, respectiv ridicat[3,4].

Etiopatogenie

Există anumiți factori predispozanți pentru apariția și dezvoltarea EI, pe care îi putem împărți după cum urmează[5]:

1) **Factori individuali:**
- Vârsta peste 60 de ani – mai mult de jumătate din cazurile de EI din SUA și Europa se întâlnesc la persoanele de peste 60 de ani, acest lucru fiind cauzat atât de scăderea incidenței bolii valvulare reumatismale ca și factor de risc, precum și de creșterea procentajului populației vârstnice în populația generală. În plus, populația vârstnică este predispusă la dezvoltarea bolii valvulare degenerative și la înlocuirea valvelor cardiace, ambele condiții fiind asociate cu risc crescut de apariție a EI.
- Sexul masculin – EI are o prevalență mai mare la bărbați, cu un raport bărbați:femei ce variază de la 3:2 până la 9:1.
- Utilizarea substanțelor intravenoase – aceasta favorizează însămânțarea hematogenă a florei tegumentare, a florei orale și/sau a microorganismelor cu care sunt contaminate materialele folosite pentru injectare. În plus, anumite substanțe ilicite pot induce leziuni endoteliale, cu predispoziție la infecția ulterioară.
- Afectarea dentiției și focarele infecțioase dentare – aceste condiții reprezintă factori de risc pentru EI, în special dacă pacientul urmează proceduri care presupun manipularea țesutului gingival, a regiunii periapicale sau perforarea mucoasei orale.

2) **Comorbidități:**
- Boală cardiacă structurală – aproximativ 75% din pacienții cu EI prezintă o anomalie structurală preexistentă (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică, cardiomiopatie dilatativă, boală valvulară).
- Patologie valvulară – aceasta se încadrează în categoria de risc moderat pentru dezvoltarea EI și include, cel mai des, boala valvulară reumatismală, prolapsul de valvă mitrală (cu insuficiență mitrală deseori coexistentă) și patologia valvei aortice (scleroză, stenoză aortică +/– regurgitare aortică).
- Boală cardiacă congenitală – leziunile cardiace congenitale care predispun la dezvoltarea EI includ stenoza aortică, bicuspidia valvei aortice, stenoza pulmonară, defectul de sept ventricular,

ductul arterial permeabil, coarctația de aortă și tetralogia Fallot.

- Istoric de EI – studiile demonstrează recurența EI la 2,5-9% din cazuri[6].
- Dispozitiv intravascular/intracardiac – bacteriemia asociată cu prezența unui cateter intravenos/dispozitiv cardiac implantabil (stimulator, dispozitiv de resincronizare, cardiodefibrilator) sau cu o intervenție intravasculară invazivă se poate complica cu EI nosocomială. Aceasta este definită ca EI diagnosticată la peste 72 de ore de la internare, la pacienții fără antecedente de EI sau EI dezvoltată în primele 60 de zile de la o spitalizare în timpul căreia a existat un risc de apariție a bacteriemiei.
- Hemodializa cronică – factorii predispozanți includ cateterul intravascular, patologia valvulară degenerativă, deficitele imune.
- Infecția cu HIV – în ceea ce privește acești pacienți, EI bacteriană poate fi cauzată de germeni mai rar incriminați în etiopatogenia acestei boli, cum ar fi specii de *Salmonella* și *Listeria.*
- Intervenția de bypass cardiac – este incriminată în cazurile de EI cu micobacterii non-tuberculoase de tipul *Mycobacterium chimaera*, care contaminează deseori dispozitivele de încălzire-răcire.

Referitor la microorganismele implicate în patogeneza EI, cele mai frecvente specii sunt stafilococii, streptococii și enterococii. În timp ce speciile de streptococ sunt deseori incriminate în patogeneza EI comunitare, stafilococii sunt întâlniți în cele mai multe cazuri de EI legată de asistența medicală[7].

Într-un studiu de tip cohortă efectuat pe un număr mare de pacienți, distribuția patogenilor incriminați în apariția EI a fost următoarea: *Stafilococcus aureus* (31%), *Streptococcus viridans* (17%), *Enterococcus* (11%), stafilococi coagulazo-negativi (11%), *Streptococcus bovis* (7% la pacienții cu leziuni ulcerative ale colonului din cauza unui carcinom sau a unei boli inflamatorii intestinale), alte specii de streptococi (5%), fungi (2%, *Candida, Aspergillus*), grupul HACEK (2%, include *Haemophillus aphrophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* și *Kingella kingae* – organisme care colonizează cavitatea orală și tractul gastrointestinal, cu tendința de a genera EI pe valve protetice), grupul non-HACEK (2%, *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*). Restul EI au inclus endocardite cu culturi negative (8%) sau endocardite polimicrobiene (1%)[8,9].

Tabloul clinic

EI se poate manifesta sub forma unei infecții acute, rapid progresive, sau a unei afecțiuni cu evoluție subacută sau cronică, cu subfebrilități sau simptome/semne nespecifice[10].

Febra este cel mai comun simptom (până la 90% din cazuri) și este asociată adeseori cu frison, anorexie și scădere ponderală. Asociat pacienții pot prezenta cefalee, mialgii, artralgii, transpirații nocturne, dureri abdominale, dispnee.

Sufluri cardiace nou-apărute sau modificarea caracterului unui suflu preexistent pot fi decelate la până la 85% dintre pacienții diagnosticați cu EI. De asemenea, se pot întâlni splenomegalia și manifestări cutanate de tipul peteșiilor sau hemoragiilor „în așchie". Peteșiile sunt observate în 20-40% din cazuri, fiind prezente fie la nivel tegumentar (de obicei la extremități), fie pe mucoase (de exemplu, mucoasa palatului sau conjunctivală). Hemoragiile „în așchie" constau în leziuni hemoragice liniare brun-roșiatice, situate sub patul unghial. Totuși, prezența sau localizarea acestor leziuni nu sunt elemente de diagnostic pentru EI, ele fiind deseori întâlnite și la alte categorii de pacienți. Manifestările clinice mai rare, dar înalt sugestive pentru EI, sunt reprezentate de[11]:

- Leziunile Janeway – sunt macule eritematoase nedureroase, la nivel palmo-plantar.
- Nodulii Osler – sunt noduli violacei subcutanați dureroși, localizați la nivelul falangelor distale ale degetelor mâinilor și picioarelor, precum și la nivelul eminențelor tenare și hipotenare.
- Petele Roth – reprezintă leziuni eritematoase-hemoragice cu centru pal, situate retinian.

Tabloul clinic al EI nou-diagnosticate poate include semne/simptome cauzate de complicațiile sistemice ale acestei patologii. Aici sunt incluse complicații cardiace (regurgitări valvulare, insuficiență cardiacă), neurologice (accident vascular cerebral ischemic embolic, hemoragie intracerebrală, abces cerebral), embolii septice (infarct renal, splenic, pulmonar), infecții metastatice (osteomielită vertebrală, artrită septică, abces splenic, abces de psoas), reacții imune sistemice (glomerulonefrită)[8,9].

În cazul implicării cordului drept, semnele și simptomele pot diferi: embolusurile septice pulmonare se pot manifesta prin tuse, durere pleuritică, hemoptizie și dispnee, iar la examenul obiectiv se pot identifica diminuarea murmurului vezicular cu prezența de raluri crepitante, sugerând condensare (infarct pulmonar)[10].

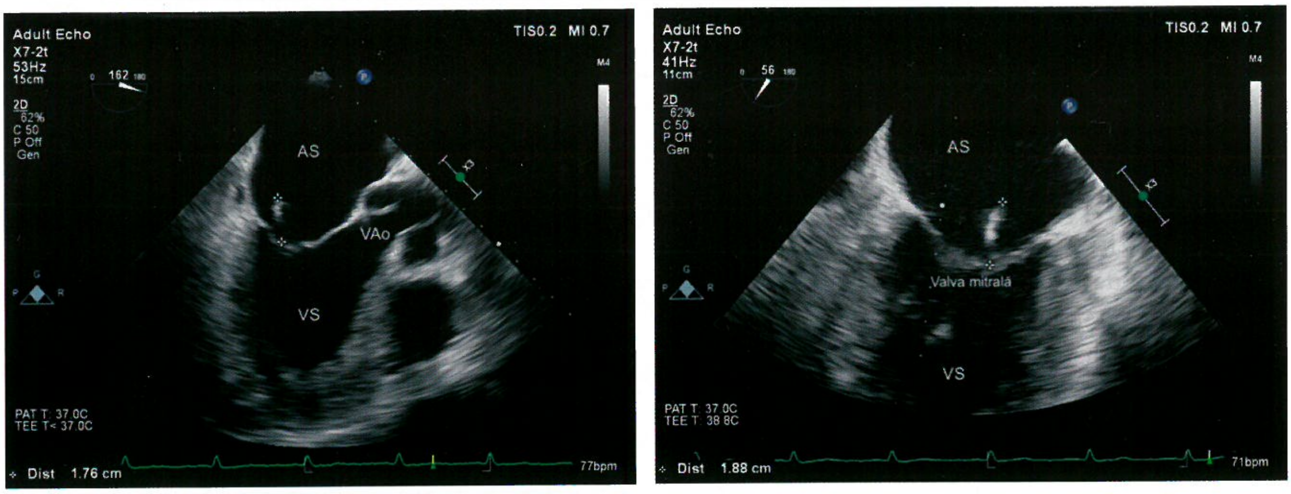


FIGURA 1A, 1B. Ecografie transesofagiană secțiune medioesofagiană 160 și și 56 de grade: EI cu vegetație atașată de foița mitrală posterioară P2 marcată de steluțe (AS, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; Vao, valva aortică).

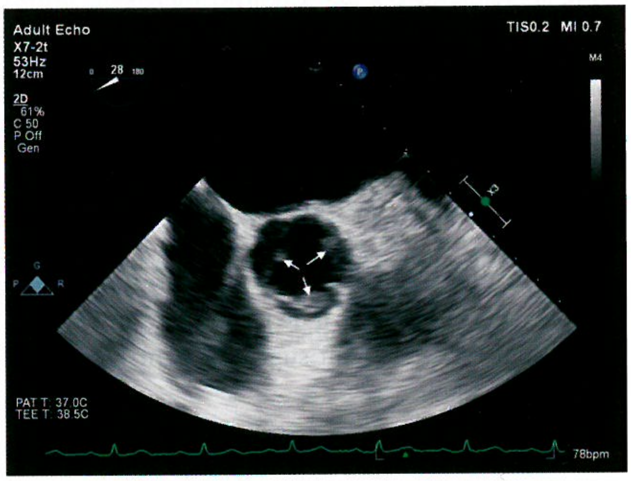


FIGURA 2. Ecografie transesofagiană secțiune medioesofagiană 26 de grade: EI cu *Streptococus gallolyticus*, cu vegetații atașate de marginile libere ale cuspelor aortice.

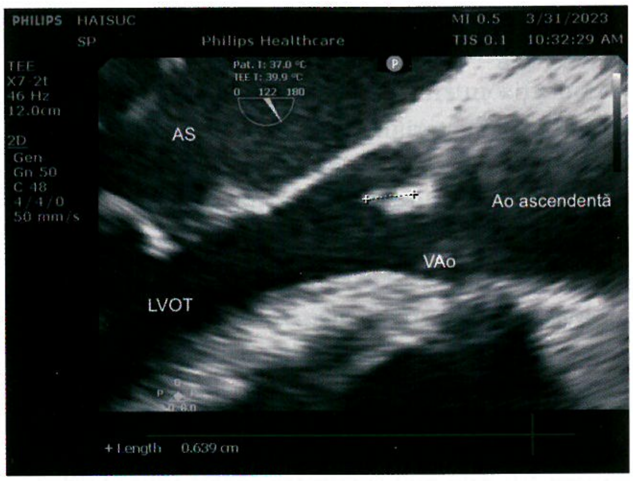


FIGURA 3. Ecografie transesofagiană secțiune medioesofagiană 120 de grade: vegetație atașată de valva aortică pe versantul ventricular al valvei, marcată cu steluțe, atașată de cuspa noncoronară (Vao, valva aortică; LVOT, camera de ejecție a ventriculului stâng; AS, atriul stâng).

Investigații paraclinice

Analizele de laborator uzuale la debutul investigării pacientului sunt nespecifice și includ creșterea markerilor inflamatori (VSH, CRP, leucocitoză cu neutrofilie), anemie normocromă normocitară, factor reumatoid pozitiv. În unele cazuri se poate identifica hiperglobulinemie, crioglobulinemie, complexe imune circulante, hipocomplementemie și teste fals pozitive pentru sifilis. Analiza sumarului sedimentului urinar poate decela hematurie microscopică, proteinurie și/sau piurie. Hemoculturile (cel puțin trei seturi la interval de 30 de minute, din locuri diferite de venopuncție) sunt necesare înainte de inițierea antibioterapiei. La aproximativ 30% din cazurile de EI care au primit tratament antibiotic anterior internării, hemoculturile pot fi negative. De asemenea, ele pot fi negative dacă infecția este determinată de *Hemophilus parainfluenzae*, anaerobi, *Brucella* sau în unele cazuri de EI cu *Aspergillus, Candida, Coxiella burnetti, Histoplasma, Chlamydia psittaci*[1,2].

Electrocardiografia (ECG) poate evidenția tulburări de conducere nou-apărute sau agravate (bloc atrio-ventricular grad I sau II, blocuri de ramură, bloc complet atrio-ventricular), reflectând extensia paravalvulară sau miocardică a infecției.

Ecocardiografia transtoracică (ETT) și, mai ales, ecocardiografia transesofagiană (ETE) (mai sensibilă) sunt metodele de elecție pentru vizualizarea vegetațiilor. De asemenea, ecografia cardiacă este utilă pentru decelarea leziunilor valvulare distructive, a răsunetului lor hemodinamic, a abceselor miocardice sau perivalvulare, a fistulelor, dehiscențelor de proteză valvulară sau a unui revărsat pericardic. În Fig. 1A și 1B se observă EI de valvă mitrală posterioară, identificată prin ETE[1,2].

Ecocardiografia ar trebui efectuată la toți pacienții cu suspiciune de EI. În general, ETT este prima investigație imagistică pentru diagnosticul pacienților suspecți de EI. ETE are o sensibilitate mai mare decât ETT și este utilizată deseori pentru decelarea complicațiilor EI precum abcesele, perforațiile și pseudoanevrismele. ETE ar trebui utilizată la pacienții la care

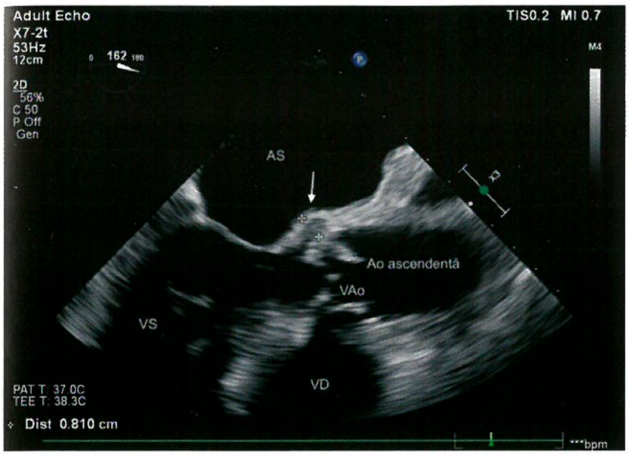


FIGURA 4. Ecografie transesofagiană secțiune medioesofagiană la 162 de grade: vegetații la nivelul valvei aortice (VAo) și abces inel aortic în zona trigonului mitro-aortic (*săgeata și steluțele*) (AS, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; VD, ventriculul drept).

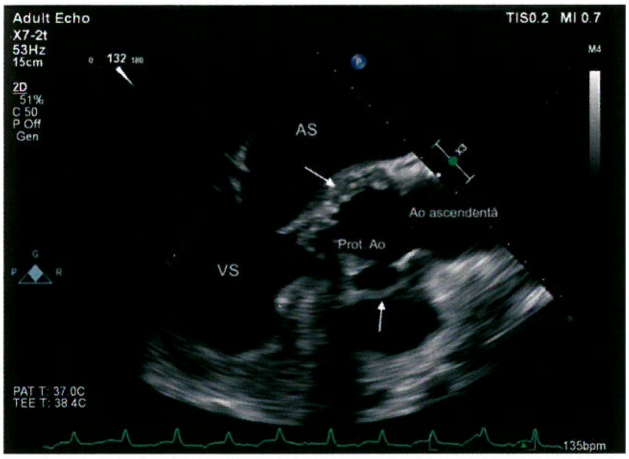


FIGURA 6. Ecografie transesofagiană secțiune medioesofagiană la 132 de grade: Dehiscență proteză mecanică în poziție aortică (Prot. Ao), cu abces inel aortic parțial evacuat (*săgețile*). (AS, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; VD, ventriculul drept).

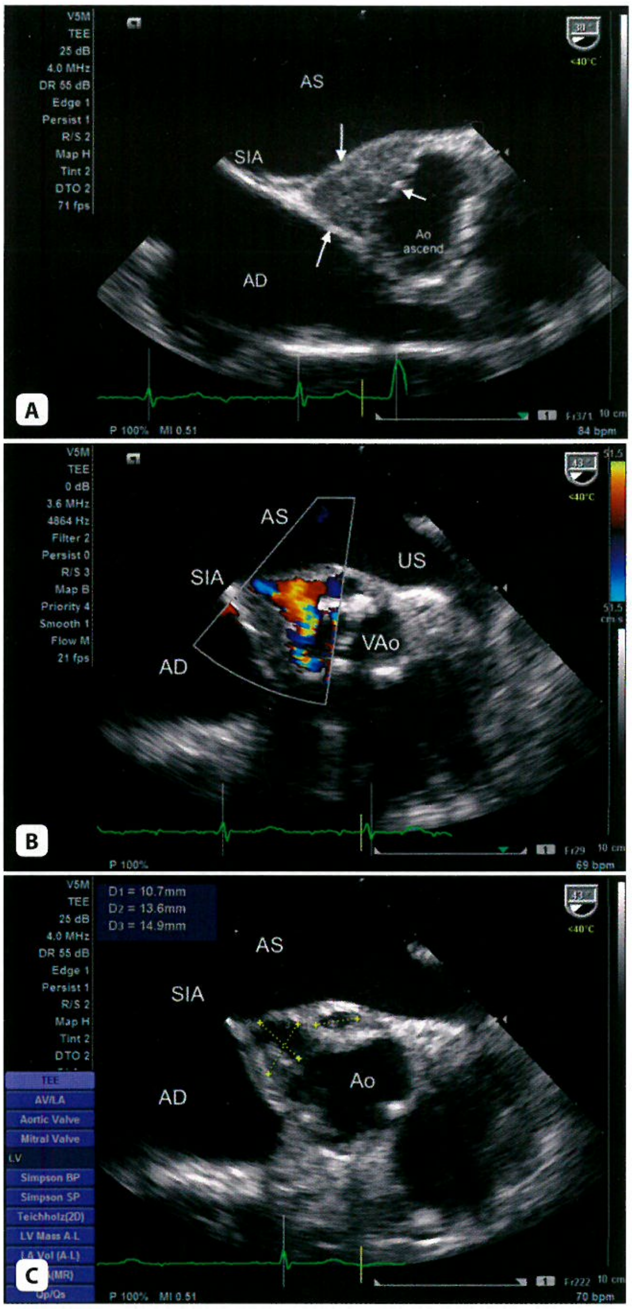


FIGURA 5. Ecografie transesofagiană secțiuni esofag superior la 30 (A) și medioesofagian 43 de grade (B, C): A. Abces neevacuat de perete aortic, cranial față de valva aortică (*săgețile*); B. Abces evacuat de inel aortic, cu formare de „pseudoanevrism" al inelului aortic (*steluțele*); C. Flux Doppler color prezent la nivelul „pseudoanevrismului" de inel aortic (AS, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; AD, atriul drept; SIA, septul interatrial; Vao, valva aortică; US, urechiușa stângă).

există suspiciune înaltă de EI și ETT este negativă[1,2]. Este utilă pentru urmărirea în dinamică a leziunilor valvulare la pacienții cu EI confirmată. Sensibilitatea ETE pentru identificarea vegetațiilor este ilustrată în Fig. 2, 3, 4, 5 și 6.

Radiografia toracică poate decela cardiomegalie, semne de insuficiență cardiacă congestivă sau infiltrate nodulare (tipice EI stafilococice).

CT *multislice* (MSCT), IRM, PET-CT + FDG sunt explorări mai sensibile, care pot detecta emboliile sistemice/periferice (abcese sau infarcte pulmonare, splenice, ocluzii sau anevrisme arteriale periferice, abcese, infarcte sau hemoragii cerebrale). De asemenea, se pot utiliza ca și mijloc de diagnostic în cazurile în care ETE este negativă și totuși se suspectează prezența unui abces[1,2].

Diagnosticul pozitiv

EI ar trebui suspectată la pacienții cu bacteriemie la care agentul identificat este incriminat deseori în patogeneza bolii. Alte indicii importante ar fi febra, factorii de risc cardiac (antecedente de EI, boala valvulară sau boală cardiacă congenitală) sau alte condiții predispozante (uzul de droguri i.v., dispozitive intracardiace, cateter intravenos, imunosupresie, proceduri dentare/chirurgicale recente)[1,10].

Diagnosticul de EI se stabilește pe baza manifestărilor clinice, a identificării agentului patogen (hemoculturi, testări serologice sau testări moleculare) și a imagisticii cardiace (ecocardiografie care evidențiază vegetație sau abces paravalvular). Criteriile de diagnostic sunt redate sub forma criteriilor Duke modificate, sintetizate în Tabelul 1[1].

TABELUL 1. Criteriile Duke modificate[1]

Criterii majore pentru EI
1. Hemoculturi pozitive pentru
a. Microorganisme tipice pentru EI în două hemoculturi separate: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus* (fostul *S. bovis*), grupul HACEK sau enterococi comunitari, în absența unui focar primar evident; sau
b. Microorganisme tipice pentru EI din hemoculturi persistent pozitive: >două hemoculturi pozitive recoltate la >12 ore; sau 3 hemoculturi pozitive din 3 sau majoritatea din >4 hemoculturi (cu diferență de cel puțin o oră între prima și ultima probă recoltată); sau
c. O hemocultură pozitivă pentru *Coxiella burneti* sau titrul de anticorpi IgG de fază 1 >1:800
2. Imagistică pozitivă pentru EI
a. Ecocardiografie pozitivă pentru EI: vegetație, abces, pseudoanevrism, fistulă intracardiacă, perforație valvulară sau anevrism; dehiscență parțială nouă de proteză valvulară
b. Activitate anormală în jurul locului de implantare a unei proteze valvulare detectată cu 18F FDG PET/CT (dacă proteza a fost implantată de >3 luni) sau SPECT/CT cu leucocite radiomarcate
c. Leziune paravalvulară evidențiată prin CT cardiacă
Criterii minore
1. Factor predispozant, precum patologia cardiacă predispozantă sau utilizarea de droguri intravenoase
2. Febra, definită ca temperatura >38 °C
3. Fenomene vasculare: embolie arterială majoră, infarcte pulmonare septice, anevrisme infecțioase (micotice), hemoragie intracraniană, hemoragie conjunctivală și leziuni Janeway
4. Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid
5. Dovadă microbiologică: hemoculturi pozitive care nu îndeplinesc criteriile majore
EI definită = 2 criterii majore, sau 1 criteriu major + 3 minore sau 5 criterii minore EI posibilă = 1 criteriu major + 1 minor sau 3 minore EI respinsă = confirmarea unui diagnostic alternativ, rezoluția manifestărilor clinice în mai puțin de 4 zile de tratament antibiotic, sau absența semnelor de EI la intervenția chirurgicală sau autopsie

Criteriile Duke au fost dezvoltate pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de EI pe valvă nativă la nivelul cordului stâng. Sensibilitatea lor este mai redusă pentru pacienții cu suspiciune de EI dezvoltată pe valvă protetică, EI pe valvele inimii drepte sau pentru infecții la nivelul dispozitivelor intracardiace[12].

Microorganismele tipic implicate în patogeneza EI sunt stafilococul auriu, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, grupul HACEK sau enterococii (cel mai frecvent *Enterococcus fecalis*). Bacteriemia cu streptococii din grupul G este mai des incriminată în producerea EI decât grupurile A sau C[9].

EI cu culturi negative este definită ca EI fără etiologie microbiologică după inocularea a minim trei probe independente din sânge, după cinci zile de incubație, folosind un sistem standard de procesare al hemoculturilor.

Există trei categorii de EI negativă: EI cu agenți patogeni care au fost inhibați de antibioterapie administrată accidental, EI cauzată de agenți cu anumite caracteristici speciale de creștere *in vitro* (*Gemella*, *Granulicatatella*, *Abiotrophia*) sau EI cu bacterii intracelulare care nu pot fi cultivate prin metode standard[11].

EI cu culturi negative trebuie suspectată în cazul pacienților cu hemoculturi negative, dar care prezintă febră asociată unuia sau mai multor semne de embolizare septică sau la cei la care se identifică ecocardiografic vegetații. Unele cazuri de EI cu culturi negative pot beneficia de testare serologică sau PCR pentru identificarea etiologiei (*Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Brucella*)[1].

Clasificarea bolii

EI se clasifică în următoarele categorii[11]:

1) În funcție de localizarea infecției:

- EI pe valve native: valvele circulației stângi (mitrală, aortică), valvele circulației drepte (tricuspidă, pulmonară);
- EI pe valve protetice;
- EI pe dispozitive intracardiace.

2) În funcție de modalitatea de evoluție a bolii: EI acută sau subacută/cronică;

3) În funcție de identificarea agentului patogen: EI clasică sau EI cu culturi negative.

EI pe valve protetice (20% din cazurile de EI) este o categorie aparte a EI și poate apărea precoce (în primele două luni de la implant, deseori prin contaminare intraoperatorie, cu abces perivalvular), între 2-12 luni de la intervenție (infecție nosocomială/comunitară) și tardiv (la peste 12 luni de la implant, agenți patogeni comuni cu cei din endocardita pe valve native)[11].

TABELUL 2. Regimurile antibiotice propuse pentru tratamentul inițial empiric al EI la pacienții sever afectați (înaintea identificării agentului patogen)[1,14]

Pacienții cu valve native	Pacienții alergici la penicilină	EI nosocomiale sau EI precoce pe valve protetice (<12 luni postoperator)
Ampicilină 12 g/zi i.v. în 4-6 doze/zi plus (Flu)cloxacilină sau oxacilină 12 g/zi i.v. în 4-6 doze/zi plus Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi	Vancomicină 30-60 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze/zi plus Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi	Vancomicină 30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze/zi plus Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi plus Rifampicină 900-1 200 mg/zi i.v. sau oral, în 2-3 doze/zi
Durata antibioterapiei pentru EI pe valve native depinde de agentul patogen implicat și de locul infecției. În general, pentru EI pe valve native, tratamentul se administrează până la 6 săptămâni.		
Durata tratamentului în EI pe proteze valvulare ar trebui să fie de minim 6 săptămâni, iar administrarea antibioticelor să fie parenterală. Deseori poate fi necesară intervenția chirurgicală de înlocuire a protezei, simultan cu antibioterapia.		

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al EI la nivelul valvelor cardiace stângi este complex și ar trebui să se facă pe baza a două categorii[12]:

1) Bacteriemie și absența vegetațiilor valvulare:

- Infecție de cateter intravascular central;
- Infecția implanturilor/dispozitivelor intracardiace;
- Infecția dispozitivelor protetice articulare;
- Osteomielita hematogenă (durere locală, radiografie concludentă, biopsie de os pentru identificarea agentului patogen);
- Tromboflebită septică;
- Anevrism arterial infectat (istoric de proceduri vascular recente, istoric de endocardită, anevrism preexistent, grefă vasculară).

2) Vegetații valvulare și embolie arterială fără bacteriemie:

- EI cu culturi negative;
- Vegetații sterile (endocardita Libman-Sacks) – sindromul antifosfolipidic.

În ceea ce privește EI la nivelul valvelor inimii drepte, diagnosticul diferențial se face cu pneumonia, tromboembolismul pulmonar, pneumonita de hipersensibilitate.

Tratament

Obiectivele terapeutice în EI vizează eradicarea infecției prin terapie antibiotică empirică sau țintită, extragerea dispozitivelor infectate, drenajul chirurgical al abceselor și repararea valvulară cu protezare în cazul regurgitărilor severe.

Pentru abordarea corectă a pacienților cu EI se recomandă o discuție preliminară, într-o echipă multidisciplinară, care să includă cardiologul, chirurgul cardiovascular, medicul infecționist și medicul de laborator, numită și „echipa endocarditei". Ca principiu, antibioterapia empirică poate fi inițiată imediat după recoltarea hemoculturilor, dar poate fi temporizată până la obținerea rezultatelor hemoculturilor, dacă pacientul este stabil hemodinamic. Dacă hemoculturile sunt negative, se interpretează ca EI cu hemoculturi negative și se administrează antibiotice cu spectru larg[13].

Mijloace terapeutice

1) Terapia antimicrobiană

În principiu, antibioterapia pentru EI trebuie să fie țintită împotriva agentului izolat pe baza hemoculturilor. Antibioterapia empirică (Tabelul 2) poate fi necesară în cazul unei EI fulminante, cu instabilitate hemodinamică, cu semne și simptome înalt sugestive, administrată doar după minim două (preferabil trei) seturi de hemoculturi obținute din locuri separate de puncție venoasă, la un interval de minim 30 de minute între recoltări. În general, antibioterapia empirică ar trebui să acopere stafilococii (atât meticilino-sensibili – MSSA –, cât și meticilino-rezistenți – MRSA), streptococii și enterococii. Vancomicina este deseori antibioticul de primă intenție. Posologia variază în funcție de tipul de valvă implicată (nativă/protetică)[13].

Terapia antimicrobiană pentru EI cu streptococi este sintetizată în Tabelul 3.

Terapia antibiotică recomandată pentru EI cu stafilococi este sintetizată în Tabelul 4.

Terapia antibiotică recomandată pentru EI cu enterococi este sintetizată în Tabelul 5.

În legătură cu rezistența la antibiotice precum gentamicina sau beta-lactamine sunt câteva elemente importante care trebuie menționate. Dacă rezistența este foarte înaltă la gentamicină (CMI >500 mg/l): dacă tulpina este sensibilă la streptomicină, se recomandă înlocuirea gentamicinei cu streptomicina 15 mg/kg/zi în două doze egal divizate. În cazul rezistenței la beta-lactamine: a) dacă este cauzată de

TABELUL 3. Tratamentul antibiotic al EI produse de grupul Streptococi orali și *Streptococcus bovis*[1,14]

Tulpini sensibile la penicilină (CMI ≤0,125 mg/l) orale și steptococi digestivi	*Tulpini relativ rezistente la penicilină (CMI=0,25-2 mg/l)*
Tratament standard: durata 4 săptămâni Penicilină G 12-18 milioane UI/zi i.v. fie în 4-6 doze/zi, fie continuu sau Amoxicilină 100-200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze/zi sau Ceftriaxonă 2 g/zi i.v. sau i.m. doză unică	**Tratament standard** Penicilină G 24 milioane UI/zi i.v. fie în 4-6 doze/zi, fie continuu, 4 săptămâni sau Amoxicilină 100-200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze/zi, 4 săptămâni sau Ceftriaxonă 2 g/zi i.v. sau i.m. doză unică 4 săptămâni în combinație cu Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi, două săptămâni
Tratament standard: durata două săptămâni Penicilină G 12-18 milioane UI/zi i.v. fie în 4-6 doze/zi, fie continuu sau Amoxicilină 100-200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze/zi sau Ceftriaxonă 2 g/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi în combinație cu gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi	
Pacienți alergici la beta-lactamine	
Vancomicină 30 mg/kg/zi i.v. în două doze/zi, 4 săptămâni	Vancomicină 30 mg/kg/zi i.v. în două doze/zi, 4 săptămâni plus Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi, două săptămâni

TABELUL 4. Tratamentul antibiotic al EI produse de *Staphylococcus spp.*[1,14]

EI pe valve native	*EI pe valve protetice*
EI cu MSSA	
(Flu)cloxacilină 12 g/zi i.v. în 4-6 doze/zi, 4-6 săptămâni sau Oxacilină 12 g/zi i.v. în 4-6 doze/zi, 4-6 săptămâni Terapie alternativă: Cotrimoxazol/sulfametozaxol 4800 mg/zi și Trimetoprim 960 mg/zi (i.v. în 4-6 doze/zi), o săptămână i.v. + 5 săptămâni p.o. plus Clindamicină 1800 mg/zi i.v. în 3 doze/zi, o săptămână	(Flu)cloxacilină 12g/zi i.v. în 4-6 doze/zi, 6 săptămâni sau mai mult sau Oxacilină 12g/zi i.v. în 4-6 doze/zi, 6 săptămâni sau mai mult plus Rifampicină 900-1 200 mg/zi i.v. sau oral, în 2 sau 3 doze/zi, două săptămâni și Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 sau 2 doze/zi, două săptămâni
La pacienții alergici la beta-lactamine sau MRSA	
Vancomicină 30-60 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze/zi, 4-6 săptămâni Terapie alternativă Daptomicină 10 mg/kg/zi i.v. doză unică/zi, 4-6 săptămâni Terapie alternativă Cotrimoxazol/sulfametozaxol 4 800 mg/zi și Trimetoprim 960 mg/zi, o săptămână i.v. + 5 săptămâni p.o. plus Clindamicină 1 800 mg/zi i.v. în 3 doze/zi, o săptămână	Vancomicină 30-60 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze/zi, 6 săptămâni sau mai mult plus Rifampicină 900-1200 mg/zi i.v. sau oral, în 2-3 doze/zi, două săptămâni Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1-2 doze/zi, două săptămâni
MSSA, stafilococi meticilino-sensibili; MRSA, stafilococi meticilino-rezistenți	

TABELUL 5. Tratamentul antibiotic al EI produse de *Enterococcus spp.* tulpini cu sensibilitate la beta-lactamine și gentamicină[1,2,14]

Varianta 1	**Varianta 2**	**Varianta 3**
Amoxicilină 200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze/zi, 4-6 săptămâni plus Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi, 2-6 săptămâni	Ampicilină 200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze/zi, 6 săptămâni plus Ceftriaxonă 4 g/zi i.v. sau i.m. în 2 doze/zi, 6 săptămâni	Vancomicină 30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze/zi, 6 săptămâni plus Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică/zi, 6 săptămâni

TABELUL 6. Tratamentul antibiotic al EI cu hemoculturi negative[1,2,14]

Brucella spp.	Doxiciclină (200 mg/24 ore) plus cotrimoxazol (960 mg/12 ore) plus rifampicină (300-600 mg/24 ore) pentru ≥3-6 luni, oral
Coxiella burnetii (agentul febrei Q)	Doxiciclină (200 mg/24 ore) plus hidroxiclorochină (200-600 mg/24 ore), oral (>18 săptămâni de tratament)
Bartonella spp.	Doxiciclină 100 mg/12 ore oral pentru 4 săptămâni plus gentamicină (3 mg/24 ore) i.v., două săptămâni.
Legionella spp.	Levofloxacină (500 mg/12 ore) i.v. sau oral ≥6 săptămâni sau claritromicină (500 mg/12 ore) i.v., două săptămâni, apoi oral 4 săptămâni plus rifampicină (300-1 200 mg/24 ore)
Mycoplasma spp.	Levofloxacină (500 mg/12 ore) i.v. sau oral, ≥6 luni (tratamentul optim nu este cunoscut)
Tropheryma whipplei (agentul bolii Whipple)	Doxiciclină (200 mg/24 ore) plus hidroxiclorochină (200–600 mg/24 ore) oral, ≥18 luni

producerea de penicilinază, se înlocuiește ampicilina cu ampicilină-sulbactam sau amoxicilina cu amoxicilină-clavulanat; b) dacă este cauzată de alterarea PBP5, se utilizează regimurile bazate pe vancomicină. În situația rezistenței la aminoglicozide, beta-lactamine și vancomicină, alternativele sugerate sunt:

a. daptomicină 10 mg/kg/zi + ampicilină 200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze;
b. linezolidă 2 × 600 mg/zi i.v. sau oral, mai mult de 8 săptămâni (monitorizează toxicitatea hematologică);
c. quinupristină-dalfopristină 3 × 7,5 mg/kg/zi, mai mult de 8 săptămâni. Quinupristina-dalfopristina nu este activă pe *Enterococcus faecalis*;
d. pentru alte combinații (daptomicină plus ertapenem sau ceftarolină) se recomandă consultul medicului specialist de boli infecțioase[1,2,14].

Antibioterapia indicată pentru pacienții cu EI cu hemoculturi negative se regăsește in Tabelul 6.

2) Terapia chirurgicală

- Pentru EI pe valvele native stângi este necesară atunci când sunt decelate complicații precum disfuncție valvulară complicată cu insuficiență cardiacă, abces intracardiac, agent patogen rezistent la antibioterapie, infecție persistentă. În cazul EI pe valvele native drepte, indicațiile intervenției chirurgicale includ: vegetații mari (peste 20 mm), embolii pulmonare septice recurente, microorganisme rezistente la antibiotic, bacteriemie persistentă[3].
- Pentru valvele protetice, indicațiile chirurgicale sunt similare celor din EI pe valve native: insuficiență cardiacă cauzată de disfuncția valvulară, regurgitare paravalvulară, fistulă intracardiacă, abces anular, infecție persistentă, germen multi-rezistent[15].

3) Terapia antitrombotică

Pacienții cu EI au un risc foarte ridicat de evenimente embolice (infarct cerebral) și, totodată, un mare risc de complicații hemoragice. Datele disponibile până în momentul de față nu au demonstrat vreun beneficiu al terapiei antiplachetare sau al tratamentului anticoagulant în reducerea riscului de complicații tromboembolice. Terapia antitrombotică trebuie întreruptă atunci când riscurile potențiale ale continuării terapiei antitrombotice depășesc beneficiile. Astfel, în cadrul EI, terapia antitrombotică (agenți antiplachetari și anticoagulante) trebuie întreruptă imediat la toți pacienții cu sângerare gravă sau care pune viața în pericol (inclusiv hemoragie intracerebrală) și la majoritatea celor cu accident vascular cerebral ischemic. La pacienții cu sângerări grave sau care pun viața în pericol, trebuie întreruptă și anticoagularea[13].

4) Tratamentul afecțiunilor stomatologice și al focarelor infecțioase dentare.

5) Suprimarea cateterelor intravasculare și a dispozitivelor cardiace.

6) Excizia fistulei AV pentru hemodializă (în cazul în care se decelează imagistic colecție sau abces la acest nivel).

Evoluție. Complicații

Complicațiile EI includ complicații cardiace, neurologice, renale, musculo-scheletale și pulmonare, precum și complicații legate de infecția sistemică (embolii, anevrisme micotice).

Printre complicațiile cardiace se numără insuficiența cardiacă, abcesul paravalvular, pericardita și fistula intracardiacă. Insuficiența cardiacă reprezintă cea mai comună indicație pentru intervenția chirurgicală a pacienților cu EI și este cea mai frecventă cauză de deces a acestora.

Printre formele de infecții metastatice se numără emboliile septice, abcesele metastatice și anevrismele micotice. Embolusurile septice pot obstrua sau leza orice vas din circulația sistemică sau pulmonară. Abcesele metastatice se pot dezvolta ca sechele ale embolusurilor septice, deseori întâlnite la nivelul splinei, rinichilor, creierului, țesuturilor moi sau plămânilor. Anevrismele micotice se pot dezvolta în circulația cerebrală sau în cea sistemică, deseori la bifurcațiile vasculare.

Complicațiile neurologice cuprind accidentele vasculare cerebrale ischemice și hemoragice, abcesele cerebrale, meningita/meningoencefalita.

Complicațiile renale includ infarctul renal sau abcesul renal, glomerulonefrita (prin depunerea de imunoglobuline și complement la nivelul membranelor glomerulare) sau nefrita interstițială indusă medicamentos.

Complicațiile osteo-musculare se referă la apariția osteomielitei vertebrale și artritei septice. Durerea la nivelul coloanei vertebrale la pacienții cu EI trebuie suspectată ca fiind o manifestare a osteomielitei vertebrale, în special dacă este vorba despre o EI cu stafilococ auriu[12].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Ratele de supraviețuire pe termen lung, după încheierea tratamentului pentru endocardita infecțioasă, sunt estimate să fie aproximativ 85-90% la un an și 70-80% la 5 ani[16,17].

Factorii de prognostic negativ sunt agentul patogen incriminat (în special specii de stafilococ auriu), apariția insuficienței cardiace, embolizarea sistemică, necesitatea intervenției chirurgicale cardiace (abcesul perivalvular, dimensiunea mare a vegetațiilor), sexul feminin, diabetul zaharat, hipoalbuminemia[18].

Măsurătorile ecocardiografice sunt predictori utili ai evoluției bolii. Studiile au arătat că prezența abcesului intracardiac și fracția de ejecție a ventriculului stâng sub 40% sunt factori de predicție independenți pentru mortalitatea intraspitalicească. De asemenea, abcesul intracardiac și perforația valvulară sunt factori de predicție mai buni pentru mortalitatea la un an[19].

Riscul de recurență (care include atât recidive, cât și reinfectări) printre supraviețuitorii EI variază semnificativ între studii, situându-se între 2 și 9% în analizele mai recente[16,18,20]. Totuși, s-a arătat că reinfectările au un prognostic mai sever în comparație cu recidivele. Conceptual, recidiva se referă la un nou episod de EI cauzat de același microorganism și reprezintă un eșec terapeutic, din cauza duratei insuficiente a tratamentului inițial, a alegerii sub nivelul optim a antibioticelor inițiale sau a persistenței unui focar de infecție. În schimb, reinfectarea este legată de profilul clinic și imunologic al pacienților, descrie o infecție cauzată de un microorganism diferit, de obicei după mai mult de 6 luni de la episodul inițial, și este asociată cu un prognostic nefast[20].

Factorii asociați cu o rată crescută de recidivă a EI includ[20]:

1. Tratamentul antibiotic inadecvat (agent, doză, durată);
2. Microorganisme rezistente (de exemplu, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetii*, fungi);
3. Endocardita infecțioasă cauzată de *Staphylococcus aureus* și *Enterococcus spp.*
4. Infecție polimicrobiană la persoanele care folosesc droguri injectabile;
5. Extensia perianulară;
6. Endocardita valvulară protetică;
7. Focarele metastatice persistente de infecție (abcese);
8. Rezistența la schemele antibiotice convenționale;
9. Cultura pozitivă a valvei;
10. Persistența febrei în a șaptea zi postoperator.
11. Boala cronică de rinichi, în special la pacienții care fac dializă;
12. Comportamentul cu risc crescut pentru EI, incapacitatea de a respecta tratamentul medical;
13. Igiena orală deficitară.

Prevenție

Măsurile preventive de reducere a riscului apariției EI includ menținerea igienei orale, tratamentul

TABELUL 7. Condiții cu risc înalt pentru EI și dispozitive implantabile pentru care antibioterapia profilactică trebuie luată în considerare[1]

Proteze valvulare și materiale de reparare a valvelor: • Proteze valvulare (implantate chirurgical sau transvalvular) • Material protetic de reparare valvulară (inclusiv inele de anuloplastie și clipsuri)
Dispozitive implantabile de asistare circulatorie mecanică (inimă artificială sau dispozitiv de asistare ventriculară)
Antecedente personale de EI sau EI recurentă/recidivantă
Boli cardiace congenitale: • Boli cardiace congenitale cianogene netratate • Boli cardiace congenitale pentru al căror tratament s-a utilizat material protetic, în primele 6 luni după intervenție (chirurgicală/transvalvulară) • Boli cardiace congenitale cu șunt sau regurgitări valvulare restante după intervenție
Pacienții cu transplant cardiac

corespunzător al infecțiilor cu patogeni incriminați în posibila apariție a EI, antibioterapia profilactică anterior procedurilor invazive dentare, precum și anterior intervențiilor chirurgicale.

Pacienții cu risc de a dezvolta EI și care au nevoie de antibioterapie profilactică sunt cei cu proteze valvulare, cu intervenții chirurgicale valvulare cu material protetic, dispozitiv de suport circulator, cei cu EI în antecedente sau EI recidivantă/recurentă, cu boli cardiace congenitale, cei cu transplant cardiac care au dezvoltat valvulopatii (Tabelul 7). Procedurile stomatologice pentru care se recomandă administrarea antibioterapiei profilactice sunt intervențiile stomatologice care implică manipularea gingivală, manipularea regiunii periapicale dentare, implanturile, extracțiile dentare, periajul profesionist dentar, drenajul unui abces dentar. Alte proceduri cu risc de însămânțare și bacteriemie sunt cele de explorare a tractului digestiv, urogenital și respirator, dar care nu necesită profilaxie prealabilă[21].

În general, antibioticele trebuie administrate cu 30-60 de minute anterior intervenției. Terapia antibiotică recomandată pentru profilaxia EI la pacienții cu risc este sintetizată în Tabelul 8.

TABELUL 8. Terapia antibiotică indicată pentru profilaxia EI la pacienții cu risc înalt[1]

Antibiotic	Doza recomandată la adulți
Amoxicilină	2 g
Pentru pacienții alergici la peniciline	
Cefalexină	2 g
Azitromicină/claritromicină sau doxiciclină	500 mg 100 mg

DE REȚINUT

- Endocardita infecțioasă este o afecțiune ce presupune colonizarea endocardului valvular sau mural.
- EI este o patologie rară, dar gravă, cu mortalitate înaltă.
- Identificarea și înlăturarea factorilor predispozanți este extrem de importantă.
- Un suflu nou-apărut la examenul obiectiv impune investigarea activă a unei EI.
- ETE are sensibilitate mare pentru diagnosticul pozitiv și se recomandă a fi utilizată dacă există suspiciune înaltă de EI.
- Diagnosticul pozitiv se bazează pe îndeplinirea criteriilor Duke modificate.
- Antibioterapia poate fi empirică până la obținerea hemoculturilor și, ulterior, țintită pe agentul patogen identificat prin hemoculturi. EI cu hemoculturi negative se tratează cu antibiotice cu spectru larg.

Bibliografie

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075–123.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435–86.
3. Fauci A, Hauser S, Longo D. Harrison. Principiile medicinei interne. 19th ed. Editura ALL; 2022.
4. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(1):27–35.
5. Chu VH. Native valve endocarditis: Epidemiology, risk factors, and microbiology. *UpToDate [Internet].* 2022; Available from: www.uptodate.com
6. Castillo FJ, Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Mesa D, Suárez de Lezo J. Changes in clinical profile, epidemiology and prognosis of left-sided native-valve infective endocarditis without predisposing heart conditions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(5):445–8.
7. Primus CP, Woldman S. Infective endocarditis remains a deadly disease—it's bad news, especially when staphylococci and enterococci are involved: acall to action. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(16).
8. Murdoch DR, Corey RG, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463–73.
9. Østergaard L, Voldstedlund M, Bruun NE, et al. Temporal changes, patient characteristics, and mortality, according to microbiological cause of infective endocarditis: anationwide study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(16):e025801.
10. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 2016;387(10021):882–93.

11. Chu A, Wang A. *UpToDate.* 2022. Clinical manifestations and evaluation of adults with suspected left-sided native valve endocarditis. Available from: www.uptodate.com
12. Ginghina C, Vinereanu D, Popescu B. Manual de cardiologie. București, Editura Medicală, 2020.
13. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis: A review. *JAMA.* 2018;320(1):72–83.
14. Otto C, Nishimura R, Bonow R, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: areport of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e72–227.
15. Karchmer AW, Chu VH. Prosthetic valve endocarditis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate [Internet].* 2020;1–34. Available from: www.uptodate.com
16. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(6):566–75.
17. Agrawal A, Virk H, Riaz I, Jain D, Tripathi B, Krittanawong C. Predictors of 30-day re-admissions in patients with infective endocarditis: a national population based cohort study. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(1):123.
18. Scheggi V, Merilli I, Marcucci R, et al. Predictors of mortality and adverse events in patients with infective endocarditis: a retrospective real world study in a surgical centre. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):28.
19. Lauridsen TK, Park L, Tong SYC, et al. Echocardiographic findings predict in-hospital and 1-year mortality in left-sided native valve Staphylococcus aureus endocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(7):e003397.
20. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;3948–4042.
21. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Cou. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl(15):3S-24S.

Capitolul 14
Valvulopatiile mitrale și aortice

Ruxandra-Nicoleta Horodinschi, Camelia Cristina Diaconu

VALVULOPATIILE MITRALE

STENOZA MITRALĂ

Definiție

Stenoza mitrală (SM) reprezintă leziunea valvei mitrale care produce un obstacol pentru curgerea sângelui de la nivelul atriului stâng (AS) în ventriculul stâng (VS) în timpul diastolei.

Date epidemiologice

Frecvența SM variază în funcție de regiune și de prevalența reumatismului articular acut. Incidența SM este de 1:100 000 în Statele Unite ale Americii, iar simptomele debutează la adulți, însă este mai crescută în Africa, respectiv de 35:100 000, unde simptomele debutează la tineri[1]. SM este de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați[2,3]. Debutul este de obicei în deceniul 3-4 de viață[1].

Etiopatogenie

Etiologia SM poate fi:

- Reumatismală: cea mai frecventă (85% din cazurile de SM); caracterizată de îngroșarea, fibrozarea sau calcificarea valvei și fuziunea comisurilor valvulare, îngroșarea, scurtarea și fuzionarea aparatului subvalvular[2];
- Degenerativă: 12% din cazurile de SM; apar calcificări, localizate îndeosebi la nivelul inelului mitral, nu apare fuziunea comisurilor valvulare[2];
- Boli inflamatorii: lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă;
- Congenitală;
- Indusă de medicamente;
- Cauze rare: obstrucție prin vegetații sau trombusuri de mari dimensiuni, boala Fabry, carcinoid, boala Whipple[4].

Patogenia SM

Aria valvei mitrale (AVM) este de 4-6 cm^2 în mod normal, iar când aceasta scade sub 2 cm^2 apare un gradient transvalvular diastolic, semnificând apariția SM[2]. SM este considerată semnificativă hemodinamic când AVM $<1,5$ cm^5. Obstrucția la nivelul valvei mitrale conduce la creșterea presiunii în AS și, ulterior, la nivelul circulației pulmonare, favorizând apariția edemului pulmonar acut atunci când presiunea capilară blocată este mai mare de 25 mm Hg[5].

Pacienții cu SM pot avea diferite grade de limitare a capacității de efort fizic, în funcție de diferențele de complianță a cavităților cardiace și ale volumului bătaie.

Valoarea normală a presiunii în AS este cuprinsă între 6 și 12 mm Hg, iar atunci când valorile sunt crescute apar modificări la nivelul circulației pulmonare de tip vasoconstricție și reducerea complianței pulmonare[2]. Aceste modificări sunt reversibile în stadiile precoce, ulterior devenind ireversibile și ducând la apariția hipertensiunii pulmonare. Hipertensiunea pulmonară are impact asupra cordului drept, ducând la hipertrofie de ventricul drept, dilatarea inelului tricuspidian, regurgitare tricuspidiană și, în timp, la insuficiență cardiacă dreaptă.

În majoritatea cazurilor, VS are funcția sistolică prezervată. În contextul dilatării AS, în mod frecvent, la pacienții cu SM poate surveni fibrilația atrială, care contribuie la scăderea suplimentară a debitului cardiac, predispune la evenimente tromboembolice prin staza sângelui la nivelul AS.

Tabloul clinic

Simptome

Pacienții cu SM pot prezenta următoarele simptome: fatigabilitate prin scăderea debitului cardiac, dispnee agravată progresiv, de la dispnee la efort până la dispnee de repaus, hemoptizie, palpitații în contextul apariției fibrilației atriale. Dispneea poate fi agravată de anumiți factori precum infecții, sarcină, putând apărea chiar edemul pulmonar acut. Tusea și durerea toracică sunt simptome rare. Evenimentele tromboembolice la pacienții cu SM și fibrilație atrială apar cel mai frecvent la nivel cerebral. În rare cazuri, dilatarea severă de AS poate comprima nervul laringeu recurent, ducând la disfonie (sindromul Ortner).

Examenul fizic

Auscultația cordului relevă multiple modificări la pacienții cu SM. Suflul diastolic de SM, numit uruitură diastolică, se decelează în focarul mitral, este holodiastolic, descrescendo și poate fi însoțit de freamăt. Intensitatea acestuia se corelează cu gradientul la nivelul valvei mitrale[6].

Zgomotul de deschidere a valvei mitrale apare mai precoce la pacienții cu stenoză severă, din cauza presiunii crescute în AS, ce duce la deschiderea precoce a valvei.

Zgomotul I este de obicei accentuat și poate fi ușor întârziat, însă poate fi diminuat în cazul pacienților cu calcificări severe, ce interferează cu deschiderea și închiderea optime ale valvei mitrale.

La pacienții care asociază hipertensiune pulmonară apar în plus următoarele elemente patologice: zgomotul II este accentuat la baza cordului, apar suflul sistolic de regurgitare tricuspidiană pe marginea stângă a sternului (ce poate fi diferențiat de suflul sistolic de regurgitare mitrală prin faptul că are variații respiratorii, respectiv se accentuează în inspirație și se diminuează în expirație – semnul Carvallo), suflul diastolic Graham-Steel de regurgitare pulmonară, secundar dilatării arterei pulmonare și inelului valvei pulmonare, ventriculul drept se hipertrofiază și se dilată, putând fi palpat la nivelul apendicelui xifoid, artera pulmonară dilatată poate fi palpată în spațiul intercostal III stâng[2].

La pacienții cu SM severă mai pot apărea faciesul mitral, cu eritem malar, raluri pulmonare de stază, revărsat lichidian pleural, iar la cei care asociază insuficiență cardiacă dreaptă pot apărea edeme periferice, jugulare turgescente, hepatomegalie, ascită.

Semnele auscultatorii tipice SM, inclusiv uruitura diastolică, pot fi diminuate la pacienții cu debit cardiac sever redus (SM silențioasă), însă pot deveni audibile după ameliorarea debitului cardiac[2].

Investigații paraclinice

Radiografia pulmonară

Poate fi normală în stadiile precoce. În stadiile avansate pot apărea dilatarea AS, ce duce la rectitudinea arcului mijlociu stâng și dublul contur al AS, dilatarea arterei pulmonare, opacități pulmonare secundare edemului pulmonar și interstițial, linii Kerley B, apărute prin distensia septurilor interlobulare pulmonare[5]. Fluoroscopia evidențiază calcificările valvulare.

Electrocardiograma (ECG)

Poate fi normală în stadiile inițiale, iar în stadiile tardive pot apărea semne de dilatare a AS – durata crescută a undei P și cu deflexiune negativă în V_1, axul undei P deviat la stânga la pacienții în ritm sinusal. De asemenea, poate apărea fibrilația atrială. La pacienții cu hipertensiune pulmonară apar semne de hipertrofie ventriculară dreaptă (R >S în V_1, axul QRS deviat la dreapta)[5].

Ecocardiografia transtoracică (ETT)

ETT reprezintă principala metodă imagistică de evaluare a severității și repercusiunilor SM asupra cordului. În vederea cuantificării gradului de severitate al SM, se determină următorii parametri: aria valvei mitrale (AVM) prin planimetrie sau metoda *pressure half time* (PHT), gradientul mediu transmitral (depinde de frecvența cardiacă și fluxul transmitral)[2]. De asemenea, se evaluează presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs), utilă în determinarea hipertensiunii pulmonare, gradul de dilatare a AS, morfologia valvei mitrale, leziuni asociate. Criteriile ecocardiografice de severitate a SM sunt prezentate în Tabelul 1. ETT este utilă în evaluarea pacienților post-comisurotomie sau post-înlocuire de valvă mitrală.

Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este utilizată de obicei la pacienții cu suspiciune de endocardită infecțioasă, pentru a exclude tromboza în auriculul stâng înainte de a efectua comisurotomia percutanată cu balon[5].

Ecocardiografia de stres la efort sau cu dobutamină este indicată la pacienții asimptomatici sau cu simptome discordante față de severitatea SM[7].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv de SM este stabilit prin intermediul ecocardiografiei transtoracice 2D, iar în cazul incertitudinii diagnostice se poate utiliza ecocardiografia transtoracică 3D sau ecocardiografia transesofagiană.

Clasificare

Clasificarea SM se realizează pe baza criteriilor ecocardiografice în SM largă, medie sau severă (Tabelul 1).

TABELUL 1. Criteriile ecocardiografice de severitate a SM[7,8,9]

Criterii	***Largă***	***Medie***	***Severă***
AVM (cm^2)	>1,5	1-1,5	<1
Gradientul mediu (mm Hg)	<5	5-10	>10
PAPs (mm Hg)	<30	30-50	>50

AVM, aria valvei mitrale; PAPs, presiunea sistolică în artera pulmonară.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al SM se poate realiza cu obstrucția la nivelul valvei mitrale de altă etiologie, ca de exemplu cu vegetații de mari dimensiuni sau tumori intracardiace (mixom, cel mai frecvent), care se exclud ecocardiografic.

Tratament

Tratamentul medical este indicat exclusiv pentru ameliorarea simptomelor, însă nu ameliorează prognosticul. Pot fi recomandate diuretice, beta-blocante sau blocante de canale de calciu non-dihidropiridinice, digoxină, ivabradină[10]. Pacienții cu fibrilație atrială necesită tratament anticoagulant oral, în cazul celor cu SM semnificativă hemodinamic, respectiv moderată sau severă, se pot administra doar antivitamine K, cu menținerea INR între 2 și 3, fiind până în prezent singurele cu rezultate de scădere a riscului tromboembolic[9]. Anticoagulantele orale directe, non-antivitamina K, nu au fost studiate la pacienții cu SM, astfel că nu se recomandă actualmente, în lipsa datelor din studii clinice[9]. La pacienții cu fibrilație atrială nu se recomandă a se efectua cardioversia la ritm sinusal înaintea tratamentului intervențional sau chirurgical al SM, din cauza probabilității mici de menținere a ritmului sinusal. Amiodarona se poate recomanda post-cardioversie, pentru menținerea ritmului sinusal[9].

Tratamentul intervențional sau chirurgical al SM se recomandă la pacienții cu AVM mai mică de 1,5 cm^2, simptomatici[9].

Tratamentul intervențional presupune comisurotomia percutanată cu balon (CPB), care poate fi realizată doar la pacienții cu SM reumatismală, aceștia prezentând fuziunea comisurilor. CPB trebuie luată în considerare ca prima opțiune terapeutică la pacienții cu calcificări ușoare sau moderate, dar care au caracteristici clinice favorabile pentru CPB[10]. Caracteristicile clinice nefavorabile pentru CPB sunt vârsta înaintată, istoricul de CPB, clasa NYHA IV, fibrilația atrială permanentă, hipertensiunea pulmonară severă[9]. Caracteristicile anatomice nefavorabile pentru CPB sunt scorul ecocardiografic peste 8, scorul Cornier peste 3, AVM foarte mică, regurgitarea tricuspidiană severă[9].

Contraindicațiile CPB sunt:

- AVM peste 1,5 cm^2;
- Trombus la nivelul AS;
- Regurgitare mitrală mai mult decât ușoară;
- Calcificare severă sau bicomisurală;
- Absența fuziunii comisurale;
- Valvulopatie aortică sau tricuspidiană severă ce necesită intervenție chirurgicală;
- Afectare coronariană ce necesită bypass aorto-coronarian concomitent[9].

Tratamentul chirurgical al SM presupune comisurotomia chirurgicală sau înlocuirea valvei mitrale cu o proteză metalică sau biologică, metode utilizate la pacienții la care nu se poate efectua CPB. Înlocuirea valvei cu o proteză este preferată în practică de obicei, mai ales la pacienții vârstnici cu caracteristici clinice și anatomice nefavorabile pentru CPB[2].

Pacienții cu SM degenerativă cu calcificare de inel mitral nu pot fi tratați prin CPB, deoarece nu prezintă fuziune comisurală, astfel că la acești pacienți singura opțiune terapeutică este înlocuirea valvei mitrale cu o proteză metalică sau biologică.

Evoluție. Complicații

SM severă reumatismală este frecventă la copii și adulți tineri în țările în curs de dezvoltare, pe când în țările dezvoltate, pacienții devin simptomatici după deceniul 5 de viață[2]. Pacienții cu SM asimptomatici au o rată de supraviețuire mai mare de 10 ani, fără tratament, însă pot apărea degradări bruște în anumite condiții precum sarcină, apariția fibrilației atriale[2]. Pacienții cu SM simptomatici au supraviețuire mai mică, de aproximativ 44% la 5 ani[5].

Complicațiile SM pot fi apariția insuficienței cardiace, a fibrilației atriale, a evenimentelor tromboembolice, a endocarditei infecțioase, a hipertensiunii pulmonare, decesul[1]. Complicațiile CPB sunt decesul intraprocedural, embolia sistemică, regurgitarea mitrală severă[2]. Conversia la chirurgie clasică este rară (<1% din cazuri)[11,12]. Complicațiile protezării valvei mitrale sunt decesul, endocardita infecțioasă, disfuncția de proteză[2].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Pacienții cu SM pot rămâne asimptomatici timp de zeci de ani după episodul de reumatism articular acut. Odată cu apariția simptomelor, progresia bolii devine mai rapidă. Aproximativ 80% din pacienți nu vor supraviețui mai mult de 10 ani de la debutul simptomatologiei[1]. Pacienții cu SM și hipertensiune pulmonară au o rată de supraviețuire de aproximativ 3 ani[1].

Se recomandă ca pacienții cu SM semnificativă asimptomatici să fie urmăriți clinic și prin ecocardiografie transtoracică anual. Post-CPB pacienții trebuie monitorizați tot anual, însă cei cu restenoză asimptomatici necesită monitorizare mai frecventă. În cazul eșecului CPB, dacă pacienții sunt simptomatici, se va realiza intervenția chirurgicală de înlocuire a valvei mitrale.

DE REȚINUT

- Cea mai frecventă cauză a SM este cea reumatismală.
- SM este considerată semnificativă hemodinamic atunci când AVM <1,5 cm^2.
- Cea mai importantă metodă de diagnostic a SM este ecocardiografia transtoracică.
- Pacienții cu SM semnificativă hemodinamic, simptomatici necesită tratament intervențional sau chirurgical.
- Tratamentul intervențional (CPB) este prima opțiune terapeutică la pacienții cu SM reumatismală, tratamentul chirurgical fiind necesar la pacienții cu caracteristici clinice nefavorabile sau cu contraindicații pentru CPB.
- Pacienții cu SM moderată sau severă și fibrilație atrială necesită tratament anticoagulant oral cu antivitamine K; anticoagulantele directe nu au fost studiate la pacienții cu SM.
- CPB nu poate fi realizată la pacienții cu SM degenerativă, deoarece aceștia nu prezintă fuziune comisurală; tratamentul în SM degenerativă este strict chirurgical – înlocuirea valvei mitrale cu o proteză metalică sau biologică.

Bibliografie

1. Sandy N, Sharma S. Mitral stenosis. *StatPearls* 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430742/.
2. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA. Manual de Cardiologie. București. Ed. Medicală. 2020; p.201-208.
3. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of heart disease. *Heart.* 2000;83:721-725.
4. Hollenberg SM. Valvular heart disease in adults: etiologies, classification, and diagnosis. *FP Essent.* 2017;457:11-16.
5. Vahanian A. Mitral stenosis. *ESC CardioMed (3 Ed.).* Oxford Medicine Online. 2018.
6. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. *Braunwald's Heart Disease.* A Textbook of Cardiovascular Medicine (11th Ed.). 2019; p.1415-1424.
7. Baumgartner H, Jung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:1-25.
8. Popescu BA, Ginghină C. Ecocardiografia Doppler. București. Ed. Medicală. 2011; p.157-170.
9. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz A, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heartdisease. *Eur Heart J.* 2022;43:561-632.
10. Desnos C, Iung B, Himbert D, et al. Temporal trends on percutaneous mitral commissurotomy: 30 years of experience. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012031.
11. Iung B, Nicoud-Houel A, Fondard O, et al. Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period. *Eur Heart J.* 2004;25:701-707.
12. Badheka AO, Shah N, Ghatak A, et al. Ballon mitral valvuloplasty in the United States; a 13-year perspective. *Am J Med.* 2014;127:1126 e1-12.

REGURGITAREA MITRALĂ

Definiție

Regurgitarea mitrală (RM) reprezintă întoarcerea patologică a sângelui din ventriculul stâng (VS) în atriul stâng (AS) în timpul sistolei, cauzată de incompetența aparatului valvular mitral.

Epidemiologie

RM apare la 10% din populația generală[1,2]. Prolapsul de valvă mitrală (PVM) este cea mai frecventă cauză de RM primară. PVM este mai frecvent în țările dezvoltate, fiind prezent la aproximativ 4% din populația generală[3]. RM reumatismală apare la 3-4% din pacienții cu faringită cu streptococ beta-hemolitic de grup A netratată corespunzător[3]. RM se poate datora unor cauze congenitale în 0,5% din cazuri[4].

Etiopatogenie

Aparatul valvular mitral cuprinde cuspele mitrale anterioară și posterioară, inelul mitral, mușchii papilari, cordajele tendinoase, iar malfuncția oricăreia dintre aceste componente poate duce la RM. Cele mai frecvente cauze de RM sunt boala cardiacă ischemică, afectarea degenerativă valvulară, cardiomiopatiile, reumatismul articular, endocardita infecțioasă.

TABELUL 2. Cauzele RM[3]

RM acută		RM cronică	
Primară	***Secundară***	***Primară***	***Secundară***
Endocardită infecțioasă Disfuncție acută de proteză Degenerare mixomatoasă valvulară – ruptură de cordaje	Ischemie – disfuncție/ruptură mușchi papilari Dilatare acută VS – miocardită, ischemie	PVM Reumatism articular acut Boli congenitale Radioterapie	Ischemică Non-ischemică

Cauzele mai puțin frecvente de RM sunt bolile inflamatorii, bolile congenitale, traumatismele, medicamentele. Cauzele de RM sunt redate în Tabelul 2.

Clasificarea Carpentier a RM se bazează pe tipul de mișcare a cuspelor mitrale și include următoarele tipuri:

- Tipul I: mișcare normală a foițelor mitrale, cauzată de dilatarea inelului mitral sau perforația unei cuspe;
- Tipul II: mișcare crescută a foițelor mitrale (prolaps/*flail*);
- Tipul III: mișcare restricționată a foițelor mitrale:
  - IIIa – restricție diastolică;
  - IIIb – restricție sistolică[3].

RM poate fi acută sau cronică. În cazul pacienților cu RM acută, VS și AS nu se pot adapta la creșterea bruscă de volum și presiune, astfel că modificările hemodinamice vor fi severe de obicei. Gradul de instabilitate hemodinamică depinde de complianța AS și VS anterior apariției RM acute, precum și de mecanismul acesteia. Reîntoarcerea unei cantități mari de sânge în AS nedilatat duce rapid la creșterea presiunii în circulația pulmonară și la instalarea edemului pulmonar acut. De asemenea, poate apărea șocul cardiogen, prin scăderea debitului cardiac din cauza regurgitării unei cantități importante de sânge în AS.

Pacienții cu RM cronică prezintă dilatarea AS, care devine compliant, având presiune scăzută, astfel că impactul hemodinamic nu este atât de sever ca în cazul RM acute, însă pacienții pot dezvolta, totuși, fenomene de insuficiență cardiacă. Inițial, funcția VS este păstrată, ulterior apare disfuncție diastolică prin scăderea complianței și creșterea presiunilor de umplere. VS prezintă suprasarcină de volum și se hipertrofiază excentric. Disfuncția sistolică apare în timp, însă utilizarea fracției de ejecție a VS (FEVS) pentru determinarea acesteia o poate subestima, deoarece acești pacienți prezintă volum telesistolic mic și volum telediastolic mare, obținându-se valori mai mari ale FEVS[3]. Suprasarcina de volum a VS precipită dilatarea inelului mitral și agravarea suplimentară a RM.

Tabloul clinic

Simptome

RM acută. Pacienții cu RM acută au de obicei AS nedilatat, astfel că simptomatologia este adeseori severă, cu instalarea edemului pulmonar acut, insuficiență cardiacă dreaptă secundară creșterii presiunii în circulația pulmonară, șoc cardiogen prin scăderea debitului cardiac, deces. Simptomele pot fi mai puțin severe la pacienții care aveau deja RM cronică. La pacienții cu endocardită infecțioasă vor fi prezente semne de infecție (febră/frisoane) și simptome datorate emboliilor sistemice.

RM cronică. Pacienții cu RM cronică pot fi asimptomatici timp îndelungat. Simptomele apar în funcție de rata de progresie, gradul RM, presiunea în artera pulmonară, scăderea debitului cardiac și prezența altor boli asociate. Pacienții prezintă simptome precum dispnee la efort, fatigabilitate, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă[5].

Examenul fizic

La palpare se identifică șocul apexian hiperdinamic, deplasat la stânga. La auscultație se decelează următoarele modificări: diminuarea zgomotului I, dedublarea zgomotului II (scade timpul de ejecție a VS), suflu holosistolic în focarul mitral, cu iradiere în axilă, care este cel mai important semn clinic în RM.

Pacienții cu PVM au anumite caracteristici: greutate mică, modificări toracice (scolioză, *pectus excavatum*). La auscultația cordului se evidențiază sindromul clic-suflu, caracterizat printr-un clic ce apare imediat după zgomotul II, fiind determinat de elongarea cordajelor tendinoase și prolabarea cuspelor mitrale; după clic apare suflu mezotelesistolic.

Investigații paraclinice

Ecocardiografia transtoracică (ETT) reprezintă investigația paraclinică de primă intenție pentru diagnosticul, cuantificarea, stabilirea mecanismului și a indicației operatorii la pacienții cu RM[6]. Ea identifică la pacienții cu RM primară modificări structurale ale cuspelor și aparatului subvalvular, de tipul îngroșarea cuspelor, calcificare de inel mitral, prolaps, perforație, vegetații, ruptură de cordaj. În RM secundară se evidențiază cuspe morfologic normale, însă dilatare de inel mitral, tulburări de cinetică a VS segmentară sau globală. În RM secundară ischemică, jetul de regurgitare va fi orientat către cuspa restricționată, spre deosebire de pacienții cu PVM, la care jetul va fi orientat în sensul opus cuspei afectate. ETT este importantă în decelarea RM severe, aceasta fiind

TABELUL 3. Parametrii ecocardiografici pentru RM severă[7]

	RM primară	RM secundară
Calitativi		
Morfologie	*Flail*, ruptură de mușchi papilar, restricție severă, perforație mare	Cuspe normale, dar deficit de coaptare
Aspectul color al jetului regurgitant	Jet central larg (>50% din AS) sau jet excentric ce aderă la peretele AS	Jet central larg (>50% din AS) sau jet excentric ce aderă la peretele AS
Convergența fluxului	Flux larg în sistolă	Flux larg în sistolă
Semnalul CW al jetului regurgitant	Holosistolic/dens/ triunghiular	Holosistolic/dens/ triunghiular
Semicantitativi		
Vena contracta (mm)	≥7 (≥8 biplan)	≥7 (≥8 biplan)
Fluxul în venele pulmonare	Reflux sistolic în venele pulmonare	Reflux sistolic în venele pulmonare
Fluxul transmitral	E dominantă (>1,2 m/s)	E dominantă (>1,2 m/s)
VTI mitral/VTI aortic	>1,4	>1,4
Cantitativi		
EROA (2D PISA, mm^2)	≥40 mm^2	≥40 mm^2(≥30 mm^2, dacă aria orificiului regurgitant e eliptică)
Volumul regurgitant (ml)	≥60 ml	≥60 ml (≥40 ml în condiții de flux scăzut)
Fracția regurgitantă	≥50%	≥50%
Structurali		
VS	Dilatat (DTSVS ≥40 mm)	Dilatat
AS	Dilatat (diametrul ≥55 mm sau LAVi ≥60 ml/m^2)	Dilatat

AS, atriu stâng; CW, Doppler continuu; DTSVS, diametrul telesistolic al VS; EROA, aria efectivă a orificiului regurgitant; LAVi, volumul indexat al atriului stâng; VS, ventriculul stâng; VTI, integrala velocitate-timp.

singura care prezintă indicație de tratament intervențional sau chirurgical. La pacienții cu RM ușoară sau moderată, ET este investigația de elecție pentru monitorizarea acestora. Parametrii ecocardiografici care caracterizează RM severă sunt redați în Tabelul 3.

Pacienții cu RM acută prezintă anumite particularități ecocardiografice: AS și VS nedilatate, însă pot fi dilatate la cei cu RM cronică preexistentă; FEVS normală/crescută; volumul-bătaie scăzut; *flail*; ruptură/dezinserție de mușchi papilar; vegetații; perforație de cuspă.

Ecocardiografia 3D poate evalua mai acurat mecanismul RM și indicația operatorie. **Ecocardiografia transesofagiană** este recomandată la pacienții cu fereastră ecografică transtoracică sub cea optimă, la cei cu suspiciune de endocardită sau pentru evaluarea protezelor valvulare.

Ecocardiografia de stres utilizând dobutamina sau efortul fizic (cicloergometru) este indicată pentru evaluarea unei RM subestimate în repaus, ce poate deveni severă la efort. Aceasta evaluează de asemenea funcția sistolică a VS, tulburările de cinetică segmentară sau globală.

Radiografia toracică arată cord de dimensiuni normale și opacități alveolare și interstițiale sugestive pentru edemul pulmonar acut la pacienții cu RM acută, respectiv cardiomegalie și semne de stază pulmonară la cei cu RM cronică[8].

Electrocardiograma poate evidenția semne de dilatare a AS la pacienții cu RM cronică, respectiv semne de infarct miocardic acut la cei cu RM acută. Pacienții cu hipertensiune pulmonară prezintă hipertrofie de ventricul drept. Fibrilația atrială e cea mai frecventă aritmie la pacienții cu RM.

Imagistica prin rezonanță magnetică este recomandată pentru determinarea cu acuratețe a volumului și a fracției regurgitante, mai ales la pacienții cu rezultat neconcludent al ecocardiografiei sau la cei cu discrepanțe între simptome și datele ecografice, pentru stabilirea corectă a indicației operatorii[9,10].

Cateterismul cardiac stâng se recomandă preoperator la pacienții cu afectare coronariană sau factori de risc, iar la cei cu stenoze coronariene semnificative se recomandă revascularizarea miocardică în același timp operator cu intervenția la nivelul valvei mitrale.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv de RM este stabilit cu ajutorul ETT, care poate preciza mecanismul, gradul de severitate și impactul RM asupra cordului. Se pot folosi tehnici speciale, precum ecocardiografia 3D sau transesofagiană pentru o mai bună acuratețe diagnostică.

Clasificare

RM poate fi clasificată în acută sau cronică, etiologiile fiind deja menționate anterior. În funcție de severitate, RM se clasifică în ușoară, moderată, severă.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se poate face clinic, pe baza suflului sistolic, care trebuie diferențiat de suflul din stenoza aortică (mai rugos, iradiază pe arterele carotide), cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, defectul de sept interventricular (iradiază pancardiac, în „spițe de roată"), regurgitarea tricuspidiană (se auscultă mai bine parasternal drept).

Tratament

Tratamentul medical

În **RM acută**, acesta presupune scăderea pre- și postsarcinii și stabilizarea pacientului până la intervenția chirurgicală. Se pot administra diuretice și nitrați intravenos, la pacienții cu normotensiune sau hipertensiune arterială. La pacienții hipotensivi, cu tablou de șoc cardiogen, se indică suportul inotrop pozitiv (dobutamină), balon de contrapulsie intraaortică. La pacienții cu RM cronică și fenomene de insuficiență cardiacă se recomandă tratamentul cu diuretice și nitrați, pentru a scădea presiunile de umplere[7], plus tratamentul cu viză prognostică pentru insuficiența cardiacă cu FEVS redusă – beta-blocante, inhibitori de enzimă de conversie sau sartani ori asocierea dintre sacubitril/valsartan, antialdosteronice, inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză tip 2 (SGLT2), respectiv pentru insuficiența cardiacă cu FEVS prezervată, cu inhibitori de SGLT2. La pacienții care continuă să fie simptomatici, se poate recomanda tratament de linia a doua cu digitală, mai ales la cei în fibrilație atrială, în vederea controlului alurii ventriculare, dacă beta-blocantele nu sunt suficiente.

Tratamentul intervențional și chirurgical

RM acută. Pacienții cu RM acută reprezintă o urgență medicală și chirurgicală, majoritatea necesitând intervenție chirurgicală imediată. La pacienții cu ruptură de cordaje de etiologie non-ischemică, de obicei se optează pentru reparația valvei mitrale. La pacienții cu RM acută secundară endocarditei infecțioase, se recurge, de asemenea, la intervenția chirurgicală, în paralel cu tratamentul antibiotic, în acest caz indicația și momentul intervenției chirurgicale stabilindu-se în funcție de gradul insuficienței cardiace (pacienții cu insuficiență cardiacă acută refractară necesitând intervenția imediată în primele 48 de ore), prezența sepsisului refractar la antibioterapie și a emboliilor septice. La pacienții cu endocardită se poate practica reparația valvulară, dacă valva nu este sever afectată, sau înlocuirea acesteia cu o proteză biologică ori metalică, în cazul afectării severe valvulare. RM acută ischemică poate fi ameliorată prin revascularizarea miocardică. Pacienții cu ruptură completă de mușchi papilar au un risc foarte mare de mortalitate, în schimb cei cu ruptură incompletă pot fi stabilizați și ulterior operați.

RM cronică. Indicațiile operatorii la pacienții cu RM cronică severă sunt diferite, în funcție de etiologia acesteia, primară sau secundară. La pacienții cu RM cronică primară se recomandă intervenția chirurgicală dacă sunt simptomatici, operabili, fără risc chirurgical crescut sau asimptomatici care asociază disfuncție de VS (DTSVS ≥40 mm și/sau FEVS ≤60%)[7]. Repararea valvei mitrale este de elecție când se așteaptă ca rezultatele să fie durabile[7]. Chirurgia trebuie luată în considerare la pacienții asimptomatici, cu funcție VS păstrată (DTSVS <40 mm și FEVS >60%) și fibrilație atrială secundară RM sau hipertensiune pulmonară (PAPs în repaus >50 mm Hg) ori AS dilatat semnificativ[7]. Repararea transcateter *edge-to-edge* poate fi luată în considerare la pacienții cu criterii de eligibilitate, inoperabili sau cu risc chirurgical crescut, dacă intervenția nu e considerată inutilă[7].

La pacienții cu RM cronică secundară severă, tratamentul intervențional sau chirurgical este recomandat doar dacă RM severă rămâne simptomatică, în ciuda tratamentului medical optim, conform ghidurilor, incluzând terapia de resincronizare cardiacă, dacă este indicată[7]. La pacienții care necesită o altă intervenție cardiacă (revascularizare miocardică sau intervenție la nivelul altei valve), se recomandă chirurgia valvei mitrale în același timp operator cu bypassul aorto-coronarian sau cu orice altă intervenție necesară[7]. La pacienții simptomatici, care nu sunt eligibili pentru chirurgie, trebuie luată în considerare repararea valvei mitrale transcateter, dacă RM rămâne severă după efectuarea angioplastiei coronariene percutanate și/sau a implantului de valvă aortică transcateter[7].

Evoluție. Complicații

Evoluția pacienților cu RM este diferită, în funcție de severitatea și mecanismul de apariție a acesteia. RM cronică primară ușoară evoluează într-o mică proporție către RM severă, iar pacienții rămân asimptomatici timp îndelungat. Pacienții cu RM severă au o supraviețuire de 30% la 5 ani, în lipsa tratamentului chirurgical[3]. Pacienții cu fibrilație atrială au prognostic mai nefavorabil, comparativ cu cei în ritm sinusal[3]. RM de cauză ischemică apare la aproximativ jumătate din pacienții cu infarct miocardic acut, însă este moderată sau severă în 10-12% din cazuri[3].

RM ischemică crește mortalitatea, indiferent de gradul de severitate a acesteia[11].

Complicațiile care pot apărea la pacienții cu RM sunt: insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și evenimentele tromboembolice secundare acesteia, hipertensiunea pulmonară[1]. Complicațiile post-înlocuirea valvei mitrale pot fi: endocardita infecțioasă, disfuncția protezei, tromboza protezei, aritmii, accidentul vascular cerebral, decesul[1].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Mortalitatea anuală la pacienții cu RM primară moderată sau severă este de 3-6%[12]. Pacienții cu RM secundară au morbiditatea și mortalitatea mai crescute comparativ cu cei cu RM primară. Intervenția chirurgicală de reparare sau înlocuire a valvei mitrale ameliorează prognosticul pacienților cu RM, cel mai precis predictor postoperator pentru ameliorarea supraviețuirii fiind FEVS preoperatorie de peste 60%[13]. Repararea valvei mitrale se asociază cu supraviețuirea mai bună, față de înlocuirea acesteia, de aceea reprezintă tehnica operatorie de elecție, dacă este fezabilă[1,3].

Pacienții cu RM ușoară sau moderată trebuie monitorizați clinic și ecocardiografic anual, iar la pacienții cu RM severă este necesară determinarea prezenței simptomelor și a FEVS, în vederea stabilirii indicației operatorii. Monitorizarea clinică și ecocardiografică a pacienților postoperator se realizează cel puțin anual.

DE REȚINUT

- RM mitrală poate fi acută sau cronică, iar cea cronică poate fi primară sau secundară; tratamentul intervențional și/sau chirurgical la pacienții cu RM primară este diferit față de cel al pacienților cu RM secundară.
- RM este clasificată în funcție de severitate în ușoară, moderată și severă, pe baza parametrilor ecocardiografici.
- Tratamentul pacienților cu RM severă cuprinde mijloace medicale, intervenționale și chirurgicale.
- Indicația de tratament intervențional sau chirurgical la pacienții cu RM primară severă se stabilește în funcție de prezența simptomelor și a disfuncției sistolice de VS.
- La pacienții cu RM secundară severă, se recomandă tratamentul intervențional sau chirurgical doar dacă RM este persistent severă, în ciuda tratamentului medical optim conform ghidurilor, inclusiv a terapiei de resincronizare cardiacă.

Bibliografie

1. Douedi S, Douedi H, Mitral regurgitation. *StatPearls* 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553135/.
2. Wu S, Chai A, Arimie S, et al. Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(8):960-963.
3. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA. Manual de Cardiologie. București. Ed. Medicală. 2020; p.208-223.
4. Ancona R, Pinto SC. Mitral valve incompetence: epidemiology and causes. *E-journal of cardiology practice.* 2018;16(11).
5. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. *Braunwald's Heart Disease.* A Textbook of Cardiovascular Medicine (11th Ed.). 2019; p.1424-1440.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135(25):e1159-e1195.
7. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz A, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heartdisease. *Eur Heart J.* 2022;43:561-632.
8. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, et al. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):483-500.
9. Uretsky S, Argulian E, Narula J, et al. Use of cardiac magnetic resonance imaging in assessing mitral regurgitation: current evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):547-563.
10. Mehta NK, Kim J, Siden JY, et al. Utility of cardiac magnetic resonance for evaluation of mitral regurgitation prior to mitral valve surgery. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 4):S246-S256.
11. Vinereanu D, Ciobanu AO. Update on the assessment of severity and management of chronic mitral regurgitation. *J Transl Med Res.* 2016;21(4):5-9.
12. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373(9672):1382-94.
13. Toledano K, Rudski LG, Huynh T, et al. Mitral regurgitation: determinants of referral for cardiac surgery by Canadian cardiologists. *Can J Cardiol.* 2007;23(3):209-14.

VALVULOPATIILE AORTICE

STENOZA AORTICĂ

Definiție

Stenoza aortică (SA) valvulară duce la deschiderea incompletă a valvei și obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng (TEVS). SA este precedată de scleroza aortică, care nu determină obstrucție semnificativă hemodinamic.

Date epidemiologice

Prevalența SA este de 1-2% la persoanele cu vârste de până la 65 de ani, însă crește la 29% la persoanele de peste 65 de ani[1]. SA severă apare la 2-9% dintre pacienții cu vârste de peste 75 de ani[2,3]. Cauzele de SA variază în funcție de regiunea geografică, stenoza degenerativă fiind mai frecventă în Europa și America de Nord, SA postreumatismală în țările în curs de dezvoltare[1]. Numărul cazurilor de SA este estimat să crească de două-trei ori odată cu îmbătrânirea populației[4].

Etiopatogenie

Cauzele principale de SA valvulară sunt bicuspidia aortică, calcificarea de valvă tricuspidă, reumatismul articular acut. SA pe valvă tricuspidă apare de obicei la persoanele de peste 60 de ani[5]. Pacienții cu bicuspidie prezintă fuziune comisurală, având un singur orificiu central, și asociază aortopatie, cu dilatarea aortei ascendente[5]. Fuziuni comisurale apar și în SA reumatismală, și frecvent se asociază cu regurgitare aortică.

Reducerea ariei orificiului aortic duce la apariția unui gradient transvalvular între ventriculul stâng (VS) și aortă, care însă este influențat și de debitul cardiac, contractilitatea VS și rezistența vasculară periferică. Așadar, la pacienții cu SA strânsă, dar cu debit cardiac scăzut, gradientul va fi scăzut. Creșterea postsarcinii duce la hipercontractilitatea VS, creșterea presiunii în VS, a stresului parietal și a consumului de oxigen la nivel miocardic. VS se hipertrofiază concentric progresiv, funcția sistolică a VS menținându-se în limite normale. Apare și fibroză miocardică, ce precipită disfuncția diastolică. Deși fracția de ejecție a VS (FEVS) se menține mult timp în limite normale, pacienții cu SA prezintă, încă din stadiile precoce, disfuncție longitudinală, care depinde de gradul de hipertrofie, fibroză, prezența ischemiei. Ischemia miocardică din SA este rezultatul dezechilibrului dintre disponibilul și necesarul de oxigen miocardic și este localizată îndeosebi la nivel subendocardic. Disfuncția diastolică apare secundar hipertrofiei și fibrozei miocardice. În stadiile avansate ale SA, prin creșterea presiunilor din cordul stâng, ulterior și din circulația pulmonară, pot apărea hipertensiunea pulmonară și insuficiența cardiacă dreaptă.

Tabloul clinic

Simptome

Pacienții cu SA sunt asimptomatici timp îndelungat, însă apariția simptomelor se corelează cu scăderea supraviețuirii. Cel mai adesea, inițial pacienții prezintă fatigabilitate, scăderea capacității de efort și dispnee la efort. Dispnee de repaus, ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă și edemul pulmonar acut apar în stadiile tardive, la pacienții cu SA strânsă[6-8]. Angina pectorală de efort poate fi prezentă la până o treime dintre pacienții cu SA, în absența stenozelor coronariene semnificative, secundar dezechilibrului dintre necesarul crescut de oxigen la nivelul miocardului hipertrofiat și aportul insuficient[5]. Sincopa de efort apare secundar scăderii perfuziei cerebrale, din cauza imposibilității creșterii debitului cardiac în timpul efortului, la nivelul valvei stenozate, și vasodilatației periferice produse la efort[5]. Sincopa de repaus este frecvent secundară unei aritmii. Pacienții cu SA simptomatici pot prezenta aritmii maligne și moarte subită cardiacă, care însă este mult rară la pacienții cu SA asimptomatici. Pot apărea și blocuri atrio-ventriculare, secundar extinderii calcificărilor aortei la nivelul sistemului excitoconductor.

Examenul clinic

La auscultația cordului, semnul patognomonic al SA este suflul sistolic de ejecție în focarul aortic, ce debutează după zgomotul I și se termină înainte de zgomotul II, cu caracter rugos, aspru, tonalitate joasă, crescendo-descrescendo, cu iradiere suprasternală și pe vasele gâtului. Intensitatea suflului nu se corelează cu severitatea SA, acesta putând fi diminuat sau redus la pacienții cu SA foarte strânsă sau cu debit cardiac scăzut. Suflul sistolic poate fi însoțit de freamăt, care se palpează în spațiul II intercostal drept. Componenta aortică a zgomotului I este redusă sau absentă. Galopul presistolic poate apărea ca semn al disfuncției diastolice și al presiunii telediastolice crescute, îndeosebi la pacienții cu hipertrofie importantă de VS. Fenomenul Gallavardin apare atunci când suflul de SA iradiază apical și are tonalitate înaltă[5].

SA strânsă trebuie exclusă la pacienții cu insuficiență cardiacă de etiologie necunoscută, refractară la tratament. La pacienții cu SA strânsă și disfuncție sistolică severă de VS, zgomotul III poate fi dedublat paradoxal, datorită timpului lung de ejecție a VS.

La pacienții cu SA strânsă, un semn caracteristic este pulsul carotidian cu ascensiune lentă și amplitudine maximă scăzută și tardivă - puls „parvus et tardus", însă pulsul carotidian poate fi normal în cazul asocierii regurgitării aortice sau hipertensiunii arteriale[5].

Semnele clinice extracardiace cuprind: hemoragii gastrointestinale secundare angiodisplaziei, la pacienții cu SA strânsă, factorul von Willebrand este scăzut; embolii cerebrale sau sistemice mai frecvente la pacienții cu bicuspidie, prin formarea de microtrombusuri la nivelul valvei, care embolizează[1].

Investigații paraclinice

Radiografia toracică poate fi normală. La pacienții cu bicuspidie aortică, este posibil ca aorta ascendentă să fie dilatată. Hipertrofia concentrică de VS duce la rotunjirea arcului inferior stâng. În prezența SA severe pot apărea semne de congestie pulmonară, dilatarea atriului stâng, mărirea arcului inferior stâng. Uneori, la fluoroscopie pot fi observate calcificările valvei aortice, în incidența laterală [5].

Electrocardiograma poate releva semne de hipertrofie a VS, cu modificări secundare de ST-T, de tip *strain* de VS (subdenivelare orizontală sau descendentă de ST mai mare de 1 mm în derivațiile cu complexul QRS pozitiv)[5]. Mai pot apărea modificări nespecifice, ca de exemplu dilatarea atriului stâng, blocuri atrio-ventriculare, bloc de ramură stângă, fibrilație atrială sau alte aritmii.

Ecocardiografia transtoracică (ETT) reprezintă cea mai utilă metodă imagistică pentru identificarea SA, a severității acesteia și a impactului ei asupra cordului[9]. Prin intermediul ET 2D se evaluează morfologia valvei aortice (bicuspidă sau tricuspidă), fuziunea comisurilor, calcificările și îngroșarea cuspelor[9]. Determinarea ariei valvei aortice se poate realiza planimetric la ecocardiografia transesofagiană, aceasta fiind mai mare decât aria efectivă a orificiului valvular determinat prin metoda Doppler. Examenul Doppler este principala metodă de evaluare a SA, prin intermediul căreia se determină viteza maximă instantanee transaortică, gradienții maxim și mediu transvalvulari, integrala viteză-timp. Viteza maximă crește direct proporțional cu severitatea SA și întotdeauna trebuie determinată cea mai mare valoare. Gradientul mediu este utilizat pentru determinarea severității SA. Cel mai precis parametru de evaluare a SA este aria valvei aortice (AVA) prin metoda de continuitate, deoarece aceasta depinde mai puțin de debitul transvalvular, comparativ cu viteza și gradienții[10]. Se recomandă indexarea AVA la suprafața corporală. Volumul de sânge de la nivelul TEVS este egal cu volumul de sânge care trece prin orificiul aortic:

$A1 \times ITV1 = A2\ (AVA) \times ITV2$, astfel încât:

$AVA = A1 \times ITV1/ITV2$ (unde A1 = aria TEVS, ITV1 = integrala viteză-timp în TEVS, ITV2 = integrala viteză-timp la nivelul orificiului aortic)[10].

Indicele de velocitate reprezintă raportul dintre vitezele maxime sau dintre IVT de la nivelul TEVS și, respectiv, de la nivelul orificiului aortic; acesta poate fi utilizat în cazurile în care nu se poate determina cu exactitate TEVS. Valoarea normală a indicelui de velocitate este 1 și scade odată cu agravarea SA[10].

Volumul sistolic (bătaie) din TEVS reprezintă produsul dintre aria TEVS și IVT la nivelul TEVS, iar valoarea normală a volumului sistolic indexat este peste 35 ml/m^2.

Prin intermediul ET se determină funcția VS, patologiile asociate, dimensiunile aortei, presiunea în artera pulmonară.

Tomografia computerizată (CT) *multislice* este utilă pentru determinarea scorului de calciu și evaluarea aortei toracice. De asemenea, poate fi utilizată pentru excluderea stenozelor coronariene la pacienții cu probabilitate joasă. CT se efectuează obligatoriu la toți pacienții înainte de implantarea percutanată a protezei aortice, pentru a determina diametrele aortei, dimensiunea TEVS, localizarea ostiumurilor arterelor coronare, permeabilitatea arterelor periferice, în vederea stabilirii abordului optim.

Imagistica prin rezonanță magnetică (RM) reprezintă standardul de aur pentru evaluarea volumelor și funcției ventriculare și caracterizarea tisulară a miocardului. Prin utilizarea IRM cu captare tardivă de gadoliniu se cuantifică fibroza miocardică, cu rol prognostic la pacienții cu SA. IRM poate fi indicată pentru determinarea diametrelor TEVS și aortei ascendente, a morfologiei valvei aortice, ca o alternativă, la cei care nu pot efectua CT.

Testul ECG de efort este recomandat la pacienții cu SA strânsă asimptomatici, ce pot efectua efort fizic, pentru a evidenția prezența simptomelor la efort, care constituie o indicație de înlocuire a valvei aortice. Acesta este contraindicat la pacienții simptomatici[11].

Testul ecocardiografic de stres cu dobutamină este indicat la pacienții cu SA și disfuncție sistolică cu FEVS <50%, în cazul discordanței dintre AVA <1 cm^2 și G mediu <40 mm Hg, secundar debitului cardiac scăzut. Astfel, testul de stres poate diferenția

TABELUL 4. Clasificarea SA[12]

	Scleroza aortică	SA ușoară	SA moderată	SA strânsă
Viteza maximă (m/s)	≤2,5	2,6-2,9	3-4	≥4
G mediu (mm Hg)	-	<20	20-40	≥40
AVA (cm^2)	-	>1,5	1-1,5	<1
AVA indexată (cm^2/m^2)	-	>0,85	0,60-0,85	<0,60
Raportul velocităților	-	>0,5	0,25-0,5	<0,25

AVA, aria valvei aortice.

SA strânsă de cea pseudo-strânsă (moderată), în care valva aortică nu se deschide suficient din cauza debitului cardiac scăzut. În cazul SA strânse, creșterea contractilității miocardice după administrarea de dobutamină duce la creșterea G mediu peste 40 mm Hg, iar AVA rămâne sub 1 cm^2. În SA pseudo-severă, creșterea debitului cardiac va duce la deschiderea valvei aortice, cu creșterea AVA peste 1 cm^2, iar G mediu va fi sub 40 mm Hg. Prin testul ecocardiografic de efort se determină și rezerva contractilă, definită drept creșterea volumului bătaie cu peste 20% sub dobutamină, pacienții cu rezervă contractilă având prognostic mai bun decât cei fără rezervă contractilă[5].

Coronarografia este indicată preoperator la pacienții cu factori de risc cardiovascular sau cu probabilitate mare de ateroscleroză coronariană.

Cateterismul cardiac este recomandat de obicei doar dacă există discordanțe între simptomatologie și rezultatele testelor noninvazive.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv de SA se stabilește în marea majoritate a cazurilor pe baza examenului clinic, a ETT și a testului ecocardiografic de stres cu dobutamină la pacienții cu disfuncție sistolică de VS. Uneori sunt necesare investigații suplimentare, de tipul ecocardiografiei transesofagiene, CT toracice *multislice*, pentru determinarea scorului de calciu.

Clasificare

În Tabelul 4 este redată clasificarea SA în funcție de severitate, pe baza parametrilor ecocardiografici.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al suflului sistolic din SA se realizează cu alte sufluri sistolice, ca de exemplu suflul din cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (antecedente familiale, zgomotul II prezent, semne specifice pe electrocardiogramă, diagnosticul de certitudine stabilit prin ET), stenoza subvalvulară sau supravalvulară, scleroza aortică, De asemenea, este necesar diagnosticul diferențial al anginei (dacă este doar secundară SA sau se asociază stenoze coronariene semnificative), al etiologiei sincopei.

Tratament

SA strânsă simptomatică

Pacienții cu SA strânsă simptomatici au indicație de înlocuire a valvei aortice. La pacienții cu SA strânsă, cu gradient crescut peste 40 mm Hg și AVA <1 cm^2, și la cei cu SA cu debit și gradient scăzute (G mediu <40 mm Hg, volumul sistolic indexat ≤35 ml/m^2), FEVS <50% și cu rezervă contractilă se recomandă înlocuirea valvei aortice. La pacienții simptomatici cu SA strânsă cu debit și gradient scăzut (sub 40 mm Hg) și FEVS păstrată șila cei cu SA cu debit și gradient scăzut, cu FEVS <50%, dar fără rezervă contractilă, ar trebui luată în considerare înlocuirea valvei aortice. Înlocuirea valvei aortice nu este recomandată dacă se estimează că nu va ameliora calitatea vieții sau la pacienții cu supraviețuire sub un an[13].

SA strânsă asimptomatică

Înlocuirea valvei aortice este recomandată la pacienții cu disfuncție sistolică, cu FEVS <50%, fără altă etiologie, și la cei asimptomatici în repaus, dar care prezintă simptome la efort. De asemenea, înlocuirea valvei aortice ar trebui luată în considerare la pacienții cu FEVS <55%, fără altă cauză, la cei cu scăderea tensiunii arteriale la efort (peste 20 mm Hg) sau la cei cu FEVS >55%, test de efort în limite normale, dar care au SA foarte severă (G mediu >60 mm Hg, viteza maximă >5 m/s), calcificări valvulare severe determinate prin CT, progresia vitezei maxime cu peste 0,3 m/s/an sau peptide natriuretice persistent crescute[13].

Opțiunile de înlocuire a valvei aortice sunt înlocuirea chirurgicală cu o proteză metalică sau biologică și înlocuirea percutanată (*transcatheter aortic valve implantation* – TAVI). Înlocuirea chirurgicală este recomandată la pacienții mai tineri de 75 de ani, cu risc chirurgical scăzut (EUROSCORE <4%), la care se poate realiza intervenția chirurgicală și care nu au abord femural pentru TAVI. TAVI este recomandată la pacienții vârstnici, de peste 75 de ani, la cei cu risc chirurgical crescut (EUROSCORE >8%) sau la cei inoperabili. La ceilalți pacienți se recomandă TAVI sau înlocuirea chirurgicală, pe baza caracteristicilor individuale. Abordul preferat pentru TAVI este cel femural. La pacienții care necesită bypass aorto-coronarian, intervenție pentru o altă valvă sau pentru aorta ascendentă, se preferă înlocuirea chirurgicală a valvei aortice în același timp operator cu cealaltă intervenție[13].

Tratamentul farmacologic nu influențează evoluția pacienților cu SA sau progresia acesteia bolii. Pacienții cu insuficiență cardiacă, inoperabili sau pe parcursul timpului până la intervenție vor fi tratați medicamentos, conform ghidurilor în vigoare. Hipertensiunea coexistentă trebuie evitată, pentru a nu crește suplimentar postsarcina. Vasodilatatoarele și diureticele trebuie administrate cu precauție, pentru a evita hipotensiunea.

Evoluție. Complicații

SA evoluează lent către forme severe, cu o mare variabilitate individuală. La pacienții cu SA congenitală, simptomele apar în copilărie, iar la cei cu SA reumatismală, la 20-40 de ani[5]. Pacienții cu valvă aortică bicuspidă dezvoltă simptome la vârste mai tinere, între 50 și 70 de ani, comparativ cu cei cu SA pe valvă aortică tricuspidă, la care simptomele apar după 70 de ani[1]. Severitatea simptomelor se corelează cu severitatea SA, dar și cu patologiile asociate. Apariția simptomelor scade supraviețuirea la pacienții cu SA strânsă degenerativă[5].

Complicațiile care pot apărea la bolnavii cu SA sunt: moartea subită la pacienții cu simptome severe; insuficiența cardiacă; hipertensiunea pulmonară; endocardita infecțioasă, mai ales cei cu bicuspidie; hemoragia gastrointestinală, anemia; emboliile cerebrale sau sistemice[1].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Pacienții asimptomatici au prognostic relativ favorabil[1,5]. Prognosticul pacienților cu SA strânsă simptomatică este nefavorabil, chiar dacă simptomele sunt ușoare, supraviețuirea la 5 ani fiind de 10-50% fără înlocuirea valvei[5]. După apariția simptomelor, supraviețuirea medie la pacienții cu SA fără înlocuirea valvei este de 1-3 ani[14-16]. Pacienții cu insuficiență cardiacă au risc de mortalitate de 50% la 2 ani, iar cei ce prezintă angină au risc de mortalitate de 50% la 4 ani[5]. Cel mai sever prognostic îl au pacienții cu SA strânsă, simptomatici, cu disfuncție sistolică[5]. La pacienții asimptomatici, riscul de moarte subită este mai mic de 1%, însă la cei simptomatici ajunge până la 10-20%[5].

Monitorizarea pacienților cu SA strânsă asimptomatici, fără indicație de înlocuire a valvei, se realizează la 6 luni clinic, prin ET și test ecocardiografic de stres. Pacienții cu SA ușoară sau medie, cu calcificări importante, necesită monitorizare clinică și prin ET anual. Pacienții cu SA ușoară, fără calcificări importante, pot fi urmăriți la 2-3 ani.

DE REȚINUT

- Principalele simptome la pacienții cu SA sunt fatigabilitatea, dispneea, angina pectorală (în absența stenozelor coronariene semnificative), sincopa de efort.
- Diagnosticul de SA se stabilește clinic, prin ETT și test ecocardiografic de stres la dobutamină.
- Pacienții cu SA strânsă simptomatică au indicație de înlocuire a valvei aortice.
- Pacienții cu SA strânsă asimptomatici au indicație de înlocuire a valvei aortice, dacă au disfuncție sistolică de VS (FEVS <50%) sau dacă sunt simptomatici la efort.
- Opțiunile de înlocuire a valvei aortice sunt cea chirurgicală, utilizând o proteză metalică sau biologică, sau percutanată (TAVI).
- TAVI este metoda de elecție la pacienții vârstnici de peste 75 de ani sau la cei cu risc chirurgical crescut.
- Înlocuirea chirurgicală este de preferat la pacienții mai tineri de 75 de ani, cu risc chirurgical scăzut.
- Apariția simptomelor la pacienții cu SA strânsă agravează semnificativ prognosticul, scăzând supraviețuirea.

Bibliografie

1. Pujari SH, Agasthi P. Aortic stenosis. *StatPearls* 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557628/.
2. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J.* 2016;37(47):3515-3522.
3. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1002-12.
4. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006.
5. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA. Manual de Cardiologie. București. Ed. Medicală. 2020; p.225-240.

6. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res.* 2013;113(2):223-37.
7. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009;373(9667):956-66.
8. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Braunwald's HeartDisease. A Textbook of Cardiovascular Medicine (11th Ed.). 2019;p.1389-1398.
9. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
10. Popescu BA, Ginghină C. Ecocardiografia Doppler. București. Ed. Medicală. 2011; p.171-190.
11. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):188-99.
12. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Focus update of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:254-275.
13. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz A, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heartdisease. *EurHeart J.* 2022;43:561-632.
14. Bach DS, Siao D, Girard SE, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes,* 2009; 2(6):533-9.
15. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
16. Stewart RA, Kerr AJ, Whalley GA, et al. Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2216-22.

REGURGITAREA AORTICĂ

Definiție

Regurgitarea aortică (RA) presupune întoarcerea unei cantități de sânge din aortă în ventriculul stâng (VS), în diastolă. RA poate fi acută sau cronică.

Regurgitarea aortică cronică

Epidemiologie

Prevalența RA crește cu vârsta, fiind mai frecventă după 50 de ani[1]. Prevalența RA de orice grad este de 2-30%, însă doar 5-10% dintre pacienții cu RA au formă severă, astfel încât prevalența RA severe în populația generală este de doar 1%[2]. RA este mai frecventă la bărbați decât la femei (13% *versus* 8,5%)[1].

Etiopatogenie

RA poate fi primară, determinată de afectarea cuspelor aortice, sau secundară dilatației aortei ascendente ori rădăcinei aortice. Reumatismul articular acut reprezintă principala cauză de RA în țările în curs de dezvoltare[3]. În țările dezvoltate, este mai frecventă RA degenerativă, prin afectarea valvei aortice sau a aortei, în boli precum sindromul Marfan, boala Ehlers-Danlos, sindromul Loeys-Dietz, în care aorta se dilată la nivelul sinusurilor Valsalva sau al porțiunii descendente[3]. În aceste boli apare o mutație genetică ce duce la degenerescența medio-chistică a mediei aortei. Bicuspidia aortică este o altă cauză de RA, acești pacienți asociind frecvent și stenoză aortică, dilatarea aortei ascendente. Aortitele din bolile de țesut conjunctiv sau din bolile infecțioase (sifilis) reprezintă o cauză rară de RA. Alte cauze de RA sunt:

- Congenitale: bicuspidia, defect de sept ventricular, anevrism de sinus Valsalva, fenestrație/ruptură de cuspă aortică;
- Boli de țesut conjunctiv: arterita Takayasu, arterita cu celule gigante, spondilita anchilozantă, poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic;
- Infecții: endocardită, sifilis;
- Disecție de aortă;
- Traumatisme;
- Hipertensiunea arterială;
- Iatrogene: disfuncție de proteză aortică, implantare percutanată de proteză aortică[3-6].

RA moderată sau severă duce la creșterea presarcinii VS secundar creșterii volumului telediastolic, prin sumarea volumului regurgitant și a postsarcinii, prin ejecția sângelui în aortă, unde presiunea este crescută. Astfel, la nivelul VS apare o suprasarcină de presiune și volum și stres parietal crescut. VS se adaptează prin dilatație și hipertrofie excentrică. VS are cel mai mare volum telediastolic în RA severă, cordul din RA fiind denumit „cord bovin". Debitul sistolic este crescut, ducând la creșterea tensiunii arteriale sistolice și destinderea arterelor periferice. În timpul diastolei, arterele se colabează din cauza volumului de sânge regurgitant, iar tensiunea arterială diastolică scade. În RA apar semne arteriale periferice, din cauza debitului sistolic crescut și a presiunii diferențiale mari[7].

În evoluția RA, VS este supus constant, un timp îndelungat suprasarcinii de presiune și volum, apărând zone de fibroză, disfuncție sistolică, scăderea complianței ventriculare, creșterea presiunilor de umplere. În fazele avansate de RA, debitul cardiac scade, iar presiunea crește retrograd în atriul stâng, circulația pulmonară, determinând apariția fenomenelor de insuficiență cardiacă. Ischemia miocardică apare din cauza dezechilibrului dintre aportul și necesarul de oxigen, mai ales la efort. Perfuzia arterelor coronare se realizează în diastolă, fiind scăzută la pacienții cu RA din cauza presiunii diastolice scăzute.

Tabloul clinic

Simptome

Pacienții cu RA moderat-severă pot fi asimptomatici timp de mai multe decenii. Simptomele care pot să apară sunt: palpitații, îndeosebi la efort, prin creșterea debitului bătaie, dispnee, inițial la efort, ulterior în repaus, dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee, angină pectorală de efort, angină pectorală nocturnă (în timpul somnului apare bradicardie care prelungește diastola și agravează astfel regurgitarea și scăderea tensiunii arteriale, ce duce la scăderea presiunii de perfuzie a arterelor coronare)[7,8].

Examenul clinic

Tensiunea arterială sistolică este crescută, iar cea diastolică scăzută, cu o presiune diferențială mare. Zgomotele Korotkoff pot persista până aproape de valoarea zero, astfel că presiunea diastolică se percepe ca valoarea la care intensitatea zgomotelor Korotkoff scade brusc. Șocul apexian este hiperdinamic, deplasat inferior și la stânga. La auscultația cordului, semnul principal este suflul diastolic în focarul aortic, cu caracter dulce, aspirativ, tonalitate înaltă, ce apare imediat după componenta aortică a zgomotului II. Durata și intensitatea suflului cresc odată cu severitatea RA. Zgomotele I și II au intensitate normală. În focarul aortic mai poate fi perceput un suflu sistolic, secundar debitului crescut transvalvular, care poate iradia pe arterele carotide. Suflul Austin-Flint este determinat de jetul regurgitant, care duce la vibrațiile valvei mitrale, și se auscultă la nivel apical, în mezo-telediastolă. La pacienții cu insuficiență cardiacă poate să apară galop protodiastolic.

În RA severă apar semnele periferice caracteristice de tipul pulsațiilor arteriale marcate („dans arterial"). Pulsul este amplu, cu ascensiune rapidă („altus et celer"), modificarea acestuia fiind mai importantă la nivelul arterelor radială și brahială la pacienții cu brațul ridicat (puls Corrigan). Alte semne arteriale periferice sunt: zgomote sistolice și diastolice la nivelul arterei femurale (semnul Traube), suflu sistolic și diastolic la compresiunea arterei femurale cu stetoscopul (semnul Duroziez), pulsații capilare în patul unghial (semnul Quincke), pulsații ale vălului palatin (semnul Muller), mișcarea capului sincronă cu bătăile cordului (semnul Musset), presiunea sistolică a arterei poplitee cu peste 20 mm Hg mai mare decât cea de la nivelul arterei brahiale[7].

Investigații paraclinice

Radiografia toracică relevă cardiomegalie, indicele cardio-toracic crescut, arcul inferior stâng alungit, posibil semne de stază pulmonară.

Electrocardiograma (ECG) nu prezintă modificări specifice. Pot apărea aritmii, semne de ischemie, semne de hipertrofie a VS. Testul ECG de efort poate fi realizat la pacienții cu RA severă asimptomatici în repaus,pentru demascarea simptomelor la efort.

Ecocardiografia transtoracică (ETT) stabilește diagosticul de RA, evidențiază mecanismul și gradul de severitate ale acesteia, dimensiunile aortei, morfologia valvei aortice, impactul RA asupra cordului și patologiile asociate. Se evaluează numărul cuspelor (bicuspidă, tricuspidă), calcificările, vegetațiile, prolapsul, perforațiile cuspelor[9]. În RA reumatismală apare calcificarea și fuziunea comisurilor, iar în cea degenerativă, calcificările apar la marginea liberă a cuspelor. Dimensiunile aortei ascendente se măsoară astfel: inelul aortic în mezosistolă, aorta la sinusuri, la joncțiunea sino-tubulară ascendentă în diastolă. În funcție de gradul de dilatare a aortei ascendente, se descriu: anevrism de rădăcină aortică - sinusul Valsalva peste 45 mm, anevrism de aortă ascendentă - sinusul Valsalva 40-45 mm, RA izolată - toate diametrele aortei mai mici de 40 mm[10]. Examenul Doppler este foarte util pentru aprecierea severității RA. Pentru determinarea cantitativă a severității RA se folosește metoda PISA. Defectul de coaptare sau *flail*-ul unei cuspe sugerează RA severă. Dimensiunea și funcția sistolică a VS reprezintă factori de prognostic în RA și sunt utilizate pentru a stabili indicația chirurgicală.

Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este indicată atunci când etiologia RA nu poate fi precizată cu acuratețe prin ETT, la pacienții cu suspiciune de disfuncție de proteză sau de endocardită infecțioasă.

Coronarografia este indicată la pacienții cu suspiciune de stenoze semnificative coronariene sau la cei cu factori de risc cardiovascular preoperator. Cateterismul cardiac este indicat doar dacă există discordanțe între simptome și investigațiile noninvazive.

Angio-CT toracică este indicată pentru evaluarea precisă a dimensiunilor aortei, mai ales la pacienții cu boli ale aortei.

TABELUL 5. Clasificarea RA în funcție de severitate[11,12]

	Ușoară	Moderată	Severă
Calitativi			
Morfologia valvei	Normală/anormală	Normală/anormală	Coaptare anormală/*flail*
Lărgimea jetului regurgitant Doppler color în TEVS	Mic	Intermediar	Mare
Intensitatea anvelopei CW	Incompletă, intensitate slabă	Densă	Densă
Flux diastolic retrograd în aorta descendentă toracică PW	Protodiastolic, durată scurtă	Intermediar	Holodiastolic, Vmax telediastolic >20 cm/s
Flux diastolic retrograd în aorta abdominală PW	Absent	Absent	Prezent
Semicantitativi			
Vena contracta (mm)	<3	3-3	>6
PHT (ms)	>500	Intermediar	<200
Cantitativi			
Aria orificiului regurgitant (mm^2)	<10	10-29	≥30
Volumul regurgitant (ml)	<30	30-59	≥60
Dimensiunea VS	-	-	Dilatat

CW, Doppler continuu; PHT, *pressure half time*; PW – Doppler pulsat; TEVS, tractul de ejecție al VS.

Rezonanța magnetică este recomandată pentru determinarea volumului regurgitant, a volumelor și funcției VS, prezența fibrozei miocardice, mai ales la pacienții cu fereastră ecografică sub dimensiunea optimă sau când există discordanțe între simptome și ETT.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv de RA se stabilește pe baza datelor clinice și a investigațiilor paraclinice, mai ales a ETT, care în marea majoritate a cazurilor identifică prezența RA și relevă mecanismul și gradul de severitate ale acesteia.

Clasificare

În funcție de severitate, RA se se clasifică astfel: ușoară, moderată, severă, pe baza datelor ecografice (Tabelul 5).

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al suflului diastolic din RA se face cu alte sufluri din regurgitarea pulmonară (suflul se aude mai bine în inspirație, spre deosebire de suflul din RA, care se aude mai bine în expirație, suplimentar regurgitarea pulmonară apare de obicei la pacienții cu hipertensiune pulmonară severă). Diagnosticul diferențial al pulsului arterial periferic amplu se face cu alte patologii în care pulsul este amplu, ca de exemplu distiroidia, anemia severă, beri-beri, fistula arterio-venoasă.

Tratament

Tratamentul farmacologic are un rol limitat, deoarece nu influențează progresia bolii. Se recomandă tratamentul insuficienței cardiace conform ghidurilor în vigoare. Beta-blocantele se administrează cu precauție, deoarece pot crește volumul regurgitant, datorită efectului lor bradicardizant. La pacienții cu sindrom Marfan se recomandă beta-blocante pre- și postoperator, deoarece scad stresul parietal și previn dilatarea aortei[12]. Inhibitorii de enzimă de conversie și blocantele canalelor de calciu dihidropiridinice pot ameliora simptomele la pacienții inoperabili[12].

Tratamentul chirurgical (înlocuirea valvei aortice cu o proteză) le este recomandat pacienților cu RA severă, simptomatici, indiferent de fracția de ejecție a VS (FEVS), sau la pacienții asimptomatici cu disfuncție sistolică a VS (FEVS ≤50%) ori cu VS dilatat (diametrul telesistolic VS >50 mm/volumul telesistolic VS >25 mm/m^2)[12]. Intervenția chirurgicală le este recomandată pacienților cu RA severă, indiferent de simptome, care vor suferi o altă intervenție chirurgicală cardiacă. Intervenția chirurgicală poate fi luată în considerare la pacienții cu RA severă asimptomatici cu FEVS ≥55% sau cu volumul telesistolic VS >20 mm/m^2.[12]

La pacienții cu dilatare de rădăcină aortică sau de aortă ascendentă, indiferent de severitatea RA, se recomandă înlocuirea acestora, la tineri, la pacienții cu sindrom Marfan cu aorta ascendentă ≥50 mm, și ar trebui luată în considerare înlocuirea aortei la toți pacienții cu aorta ascendentă ≥55 mm, la cei cu sindrom Marfan care asociază alți factori, cu aorta ≥45 mm, la cei cu bicuspidie care asociază coarctație sau alți factori suplimentari, cu aorta ≥45 mm[12].

Evoluție. Complicații

Pacienții cu sindrom Marfan și anevrism de aortă, cu diametrul aortei ascendente 50 mm sau 45 mm la cei cu istoric familial de complicații cardiovasculare (disecție de aortă, moarte subită) au risc semnificativ de complicații și mortalitate, în absența intervenției chirurgicale[7]. Pacienții cu boli de țesut conjunctiv, cu dilatare de aortă ascendentă și cu factorii TGFBR1 și TGFBR2 au o rată mai mare de creștere a anevrismelor decât pacienții cu sindrom Marfan, decesul survenind la vârste mai tinere, sub 30 de ani[7].

Complicațiile care este posibil să apară la pacienții cu RA sunt: disfuncție sistolică de VS, insuficiență cardiacă, aritmii, disecție de aortă, deces[7].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Pacienții cu RA severă asimptomatică au prognostic favorabil[1]. Disfuncția sistolică a VS și dilatarea VS sunt factori ce agravează prognosticul[1]. După apariția simptomelor, evoluția pacienților cu RA va fi nefavorabilă, supraviețuirea la 4 ani a pacienților cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III-IV fiind de 30%[13]. Mortalitatea anuală la pacienții cu RA severă simptomatici este de 10-20% în lipsa tratamentului chirurgical[7].

Monitorizarea pacienților cu RA moderată se va face clinic anual și prin ET la 2 ani. Pacienții cu RA severă asimptomatică vor fi evaluați clinic și prin ET la 6 luni, în vederea stabilirii momentului optim al intervenției chirurgicale, în funcție de evoluția FEVS și a dimensiunii VS. Pacienții cu RA severă simptomatici vor fi evaluați ecografic și se va stabili momentul optim al intervenției chirurgicale.

Regurgitarea aortică acută

RA acută este o urgență medicală care evoluează spre șoc cardiogen și deces, în absența tratamentului chirurgical.

Cele mai frecvente cauze de RA acută sunt disecția de aortă și endocardita infecțioasă. RA acută iatrogenă poate să apară după implantarea percutanată de valvă aortică sau prin disfuncția acută a protezei.

În RA acută, VS nu este dilatat, astfel că nu se poate adapta la suprasarcina de volum. Debitul bătaie va scădea și va apărea tahicardia, ca mecanism compensator, pentru creșterea acestuia. Ulterior, este posibil să apară hipotensiune arterială și se instalează șocul cardiogen.

Tabloul clinic este dominat de dispneea severă și semnele șocului cardiogen. Diagnosticul se pune cu ajutorul ETT, care stabilește mecanismul și severitatea RA acute. În formele foarte severe, vitezele telediastolice ale fluxului regurgitant, determinate prin Doppler continuu, se apropie de zero, datorită egalizării presiunilor diastolice din VS și aortă. VS este de dimensiuni normale, hiperchinetic, prin stimularea simpatică.

Intervenția chirurgicală de urgență reprezintă tratamentul de elecție care ameliorează supraviețuirea la pacienții cu RA acută. În disecția acută de aortă, intervenția chirurgicală se realizează imediat și presupune înlocuirea valvei și a aortei ascendente. La pacienții cu endocardită infecțioasă, momentul operator se stabilește în funcție de prezența și gravitatea simptomelor de insuficiență cardiacă (edem pulmonar acut, șoc cardiogen), de manifestările septice și prezența emboliilor.

DE REȚINUT

- Principalele simptome la pacienții cu RA sunt dispneea, angina de efort, angina nocturnă, palpitațiile. Pot fi asimptomatici timp îndelungat.
- Examenul clinic relevă elemente caracteristice la nivelul cordului (suflu diastolic în focarul aortic, suflul diastolic Austin-Flint în focarul mitral) și al arterelor periferice. Tensiunea arterială sistolică este crescută, cea diastolică scăzută, astfel încât presiunea pulsului este mare.
- Diagnosticul pozitiv se stabilește în majoritatea cazurilor prin intermediul ETT, utilizând multipli parametri calitativi, semicantitativi și cantitativi de evaluare.
- Tratamentul medicamentos nu influențează progresia RA. Beta-blocantele sunt indicate la pacienții cu sindrom Marfan, deoarece scad stresul parietal și previn dilatarea aortei. Inhibitorii enzimei de conversie și blocantele canalelor de calciu dihidropiridinice pot ameliora simptomele la pacienții inoperabili.
- Tratamentul de elecție la pacienții cu RA severă simptomatici sau asimptomatici cu VS dilatat sau cu disfuncție sistolică a VS este cel chirurgical, prin înlocuirea valvei aortice.
- La pacienții cu dilatație de aortă ascendentă, mai ales la cei cu sindrom Marfan sau cu alte boli ale țesutului conjunctiv, tratamentul constă în înlocuirea aortei ascendente, indiferent de severitatea RA.
- Prognosticul pacienților cu RA severă asimptomatici este relativ favorabil, însă se agravează semnificativ după apariția simptomelor.
- Cele mai frecvente cauze de RA acută sunt disecția de aortă și endocardita infecțioasă.
- Simptomele în RA acută sunt frecvent severe, cu tablou de edem pulmonar acut sau șoc cardiogen.
- Tratamentul chirurgical este singura opțiune terapeutică ce poate ameliora prognosticul pacienților cu RA acută.

Bibliografie

1. Dewaswala N, Chait R. Aortic regurgitation. *StatPearls* 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555944/.
2. Wang SS, South AH, Heart A, et al. Aortic regurgitation clinical presentation. Medscape 2021. https://emedicine.medscape.com/article/150490-clinical?gad_source=1&gclid=EAIaIQobChMIqdCDlJOchAMVGIuDBx0hXw-uEAAYASAAEgJrrfD_BwE&form=fpf.
3. Gaasch WH. Clinical manifestation and diagnosis of chronic aortic regurgitation. www.uptodate.com.
4. Bugan B, Yildirim E, Celik M, et al. Acute aortic regurgitation in the current era of percutaneous treatment: pathophysiology and hemodynamics. *J Heart Valve Dis.* 2017;26(1):22-31.
5. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1152-8.
6. Murayama M, Iwano H, Kudo Y, et al. A case of severe aortic regurgitation caused by Takayasu's arteritis showing end-diastolic opening of aortic valve. *CASE (Phila).* 2018;2(6):248-253.
7. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA. *Manual de Cardiologie.* București. Ed. Medicală. 2020;p.240-252.
8. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine (11th Ed.). 2019;p.1401-1409.
9. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary fromthe European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:611-644.
10. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodalityimaging of diseases of the thoracic aorta in adults: fromthe American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:119-182.
11. Popescu BA, Ginghină C. Ecocardiografia Doppler. Bucureşti. Ed. Medicală. 2011;p.225-236.
12. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz A, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heartdisease. *EurHeart J.* 2022;43:561-632.
13. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation.* 1999;99(14):1851-7.

Capitolul 15
Tulburările de ritm cardiac

Andreea Varga, Liviu Cristescu, Ioan Ţilea

Definiţie

Tulburările de ritm cardiac reprezintă modificarea frecvenţei şi/sau a ritmului activităţii electrice a inimii. Standard, se consideră tahicardie când frecvenţa este de peste 100 de bătăi pe minut (bpm), iar bradicardie, de sub 60 bpm.

Caracteristici clinice

În funcţie de momentul apariţiei şi durată, aritmiile pot să fie paroxistice, intermitente sau permanente. Principalul simptom al aritmiilor este reprezentat de palpitaţii. Anamneza trebuie să identifice date legate de momentul apariţiei, durata episodului, ritmicitate, evoluţia în timp, elementele de debut sau de oprire, modul de instalare (brusc sau progresiv), caracterul simetric sau asimetric (prezenţa mai multor tipuri de aritmii). În funcţie de stabilitatea hemodinamică şi alte comorbidităţi cardiovasculare, pot fi prezente şi simptome suplimentare, precum angină, dispnee, sincopă/lipotimie, moarte subită cardiacă.

Metode de diagnostic

Electrocardiograma

Electrocardiograma (ECG) este o investigaţie noninvazivă care evaluează activitatea electrică a inimii. Cel mai frecvent, aceasta este înregistrată la o viteză de derulare de 25 mm/s, amplitudine de 10 mm (1 mV), iar înregistrarea ideală include 12 derivaţii; cu toate acestea, standardul de aur pentru elucidarea mecanismului aritmiilor este studiul electrofiziologic.

Monitorizarea ambulatorie a electrocardiogramei

Monitorizarea ECG a activităţii electrice a inimii timp de 24 de ore sau mai mult (Holter) reprezintă o investigaţie mai fidelă decât ECG de repaus, deoarece include o perioadă mai mare de timp a activităţii electrice a inimii. Alte variante de înregistrare şi stocare a datelor, care au fost dezvoltate şi care pot înregistra activitatea electrică cardiacă pe durate lungi (zile, luni sau ani) sunt reprezentate de:

- *Implantable loop recorder* (ILR) = dispozitiv implantabil cu buclă de memorie.
- *Mobile cardiac outpatient telemetry* (MCOT) = înregistrare pe buclă de memorie cu transmitere de date în timp real (*real-time*).
- *Smartwatch*-uri = dispozitive mobile care pot identifica anumite tulburări de ritm.

Pentru detectarea tulburărilor de ritm, în ultima perioadă s-au dezvoltat dispozitive digitale care nu sunt bazate pe electrocardiografie, acestea utilizând tehnica pletismografiei.

Studiul electrofiziologic

Studiul electrofiziologic invaziv (SEF) permite analiza proprietăţilor electrofiziologice ale diferitelor zone cardiace, putând stabili diagnosticul aritmiilor şi să indice mecanismul aritmogen. Astfel, se poate institui terapia optimă (farmacologică, implant de dispozitiv) sau identificarea posibilelor focare aritmogene pentru proceduri de ablaţie.

Principiile terapiei antiaritmice

Tratamentele farmacologice adresate tulburărilor de ritm cardiac vizează alterarea excitabilităţii, modificarea perioadei refractare efective, a conducerii sau a automatismului alterat. Efectul medicaţiei aritmice disponibile actualmente se realizează prin modificarea structurii canalelor ionice cardiace, a dinamicii acestora sau a procesului de trecere.

Clasificarea Sing-Vaughan-Williams

Deşi prezintă limitări importante, clasificarea originală Sing-Vaughan-Williams a medicaţiei antiaritmice identifică patru clase farmacologice, grupate după modul de acţiune asupra receptorilor sau canalelor membranei cardiomiocitelor (Tabelul 1).

Majoritatea medicamentelor antiaritmice pot fi administrate intravenos sau oral, modul de administrare şi posologia depinzând de particularitatea fiecărui caz şi de comorbidităţile existente. În ceea ce priveşte tratamentul farmacologic acut sau cronic al

TABELUL 1. Clasificarea Sing-Vaughan-Williams a medicației antiaritmice

Clasa	Ținta farmacologică	Substanța activă
0	Blocajul curentului I_f	Ivabradină
IA	Blocante ale canalelor de Na^+	Chinidină Ajmalină Disopiramidă Procainamidă
IB		Lidocaină Mexiletină
IC		Propafenonă Flecainidă } CI la pac. post-infarct
ID		Ranolazină
IIA	Inhibitori ai beta-receptorilor (ß neselectivi și $ß_1$ selectivi)	*Inhibitori ß neselectivi:* • Carvedilol • Propranolol • Nadolol *Inhibitori $ß_1$ selectivi:* • Atenolol • Bisoprolol • Betaxolol • Celiprolol • Esmolol • Metoprolol
IIB	Activatori neselectivi ai receptorilor ß	Izoproterenol
IIC	Inhibitori ai receptorilor muscarinici M_2	Atropină
IID	Activatori ai receptorilor muscarinici M_2	Carbacol, Digoxină
IIE	Activatori ai receptorilor de adenozină A_1	Adenozină, ATP
IIIA	Blocante neselective ale canalelor de K^+	Amiodaronă, Ibutilidă, Sotalol, Vernakalant
IIIB	Deschiderea canalelor de K^+ ATP-sensibile	Nicorandil
IVA	Blocante de suprafață ale canalelor de Ca^{2+} Blocante ale canalelor de Ca^{2+} tip L	Bepridil, Falipamil Diltiazem, Verapamil
IVB	Blocante ale curenților de Ca^{2+} intracelular SR RyrR2	Flecainidă, Propafenonă

tulburărilor de ritm cardiac, trebuie luate în considerare posibilele afecțiuni hepatice, renale coexistente, precum și efectele adverse ale medicației și interacțiunile între diferite clase de medicamente considerate indispensabile fiecărui caz; se recomandă prudență deosebită la administrarea în timpul sarcinii și alăptării. Astfel, administrarea intravenoasă a unor antiaritmice (amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida și sotalolul) necesită monitorizarea electrocardiografică continuă, având în vedere riscul crescut de apariție a torsadei vârfurilor. Antiaritmicele din clasa Ic sunt contraindicate la pacienții post-infarct miocardic, din cauza efectelor proaritmice. Beta-blocantele pot avea efecte adverse cardiovasculare, cum ar fi bradicardia sau apariția blocurilor atrio-ventriculare, ori efecte extracardiace, precum exacerbarea astmului bronșic sau a bronhopneumopatiei obstructive cronice, apariția letargiei sau a dislipidemiei. De asemenea, sunt bine-cunoscute efectele adverse ale amiodaronei, care includ microdepozite corneene, disfuncții tiroidiene (hipo- sau hipertiroidism), fibroză pulmonară, miopatii, modificări ale probelor funcționale hepatice, grețuri. Toxicitatea digitalică, care apare la valori ale digoxinemiei de peste 2 ng/ml, se manifestă prin grețuri, vărsături, dureri abdominale difuze, fatigabilitate, episoade confuzive, fosfene, acufene; apariția tahicardiei atriale cu bloc atrio-ventricular este specifică supradozajului digitalic.

Terapia antiaritmică intervențională

Procedurile de electrofiziologie intervențională sunt opțiuni terapeutice importante în tratamentul pacienților cu tulburări de ritm cardiac.

Metodele non-farmacologice de tratament al tulburărilor de ritm cardiac recomandate în ghidurile de bună practică medicală sunt reprezentate de:

1. Proceduri de ablație.
2. Implantarea de stimulatoare cardiace.
3. Terapiile de resincronizare cardiacă (CRT).
4. Implantarea de cardioverter-defibrilator (ICD).

Detalii despre indicațiile, contraindicațiile tratamentelor intervenționale antiaritmice sunt disponibile în Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC), respectiv în documentele Asociației Europene de Ritmologie (EHRA).

O altă metodă minim invazivă de tratament a aritmiilor cardiace este denervarea simpatică cardiacă, cu rezultate încurajatoare mai ales în aritmiile ventriculare refractare, recurente, prezente la pacienții cu boli structurale cardiace sau la cei fără afectare cardiacă structurală.

Aritmiile atriale

Extrasistolele atriale

Se mai numesc și contracții atriale premature. Extrasistola atrială (ESA) reprezintă o bătaie ectopică, care ia naștere în țesutul atrial, de obicei fiind precedată de o undă P anormală, precoce, cu ax electric diferit, și urmată de un complex QRS normal (<120 ms) (Fig. 1). Intervalul PR poate fi normal, crescut sau alungit, în funcție de localizarea focarului ectopic. Unda P poate fi ascunsă sau suprapusă undei T anterioare (aspect de cocoașă de cămilă), putând fi interpretată drept extrasistolă joncțională. ESA pot fi monofocale (provenind dintr-un singur focar), multifocale (cu origine din multiple focare atriale), nesistematizate sau sistematizate (bigeminism - tot a doua bătaie este o extrasistolă, trigeminism - a treia bătaie este o extrasistolă, cvadrigeminism - a patra bătaie este o extrasistolă), izolate sau repetitive (dublete - două extrasistole consecutive, triplete - trei extrasistole consecutive)[1].

Pacienții asimptomatici care prezintă ESA nu necesită tratament. Pentru pacienții simptomatici se va încerca eliminarea factorilor de risc, iar cei intens simptomatici pot beneficia de tratament medicamentos (beta-blocante, sau, în caz de ineficiență, antiaritmice clasa IC sau III) ori ablație (cei fără răspuns la tratamentul farmacologic).

Tahicardia sinusală

Reprezintă o frecvență cardiacă de repaus mai mare de 100 bpm, fiind de cele mai multe ori adaptativă și compensatorie, fără conotație patologică (Fig. 2). Un caz aparte este sindromul tahicardiei posturale ortostatice, mai frecvent la femei, caracterizat de creșterea frecvenței cardiace după modificarea poziției corpului din clinostatism în ortostatism.

Pacienții simptomatici pot beneficia de tratament cu beta-blocante sau ivabradină. În cazul lipsei de răspuns farmacologic, tahicardia sinusală poate fi abordată prin terapie ablativă.

Tahicardia atrială focală

Este definită drept o aritmie cu frecvența cardiacă cuprinsă între 100 și 250 bpm, cu proveniență dintr-un focar ectopic atrial, în afara nodului sinusal sau atrio-ventricular. Poate apărea la pacienții cu boli cardiace structurale și/sau în sindroamele coronariene cronice, dar poate fi identificată și la indivizi aparent sănătoși, fără boli cardiace structurale. În etiologia acestei aritmii pot fi implicate și hipoxia, bolile pulmonare cronice, tulburările metabolice, intoxicația cu digoxină, abuzul de stimulante (cafeină, ciocolată) sau alcool, hipersimpaticotonia.

Caracteristicele electrocardiografice ale tahicardiei atriale monofocale includ unde P anormale ca morfologie, identice, linie izoelectrică (diferită față de

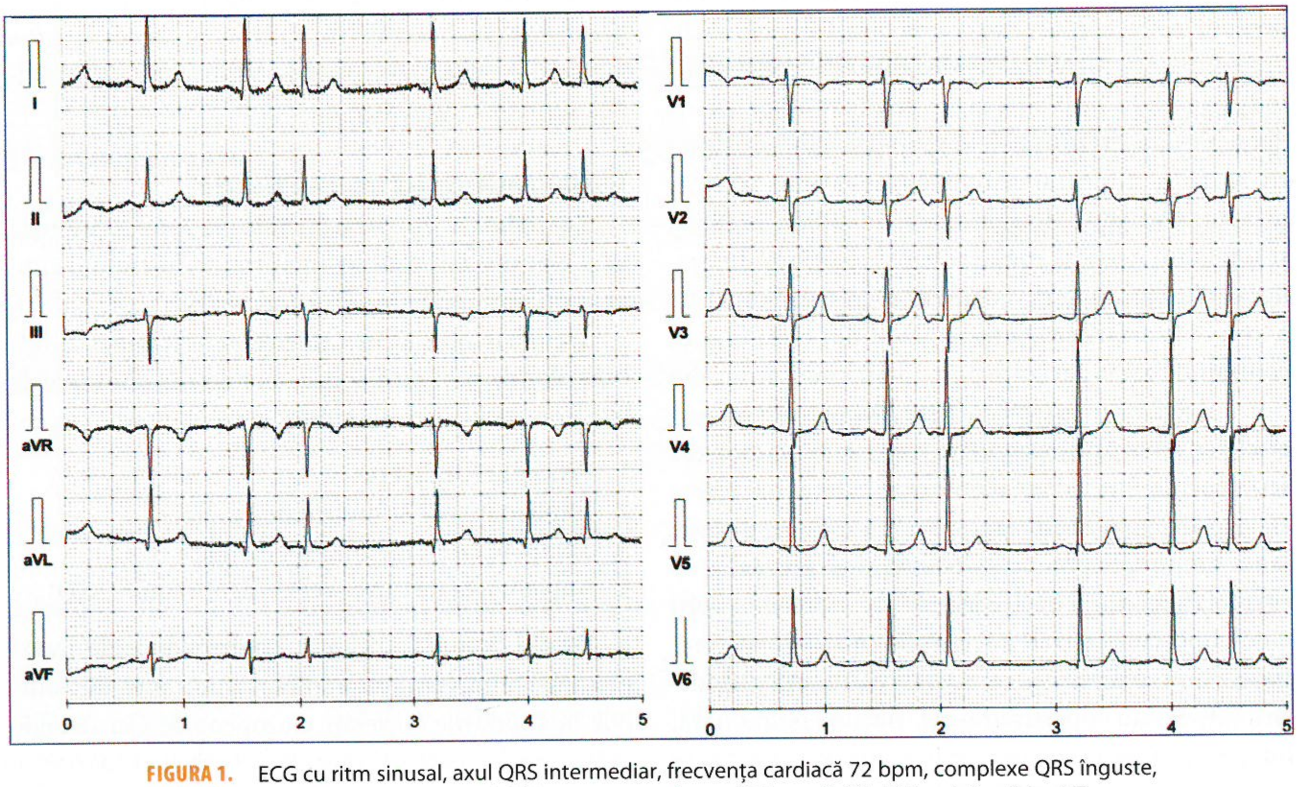


FIGURA 1. ECG cu ritm sinusal, axul QRS intermediar, frecvența cardiacă 72 bpm, complexe QRS înguste, extrasistolă atrială cu pauză dublă compensatorie, undă T negativă în DIII, aplatizată în aVF.

flutter), raport 1:1 cu complexele QRS, care sunt normale, în absența altor tulburări de conducere (bloc atrio-ventricular și conducere variabilă) (Fig. 3).

Managementul tahicardiei atriale monofocale vizează inițial identificarea și tratamentul posibilelor etiologii: afecțiuni medicale acute, stoparea consumului de stimulante, terapia optimă a bolii cronice cardiace, a supradozajului digitalic etc. Terapia farmacologică acută indicată actualmente în Ghidul Societății Europene de Cardiologie include inițierea beta-blocantelor (metoprolol sau esmolol) sau a blocantelor canalelor de Ca^{2+} (verapamil sau dilitiazem), care pot opri tahicardia sau scădea frecvența ventriculară. Dacă primele medicamente sunt ineficiente, se poate administra amiodaronă, flecainidă sau propafenonă i.v. În caz de tahicardie atrială cu instabilitate hemodinamică, se va efectua cardioversia electrică, dar cu asociere farmacologică, având în vedere riscul de recurență.

Terapia cronică pentru pacienții cu episoade frecvente sau continue de tahicardie atrială focală este reprezentată de ablație. Variantele farmacologice sunt reprezentate de beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu ori antiaritmice de clasa IC; în caz de ineficiență, se poate asocia ivabradină cu beta-blocant, sau amiodaronă la pacienții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng scăzută.

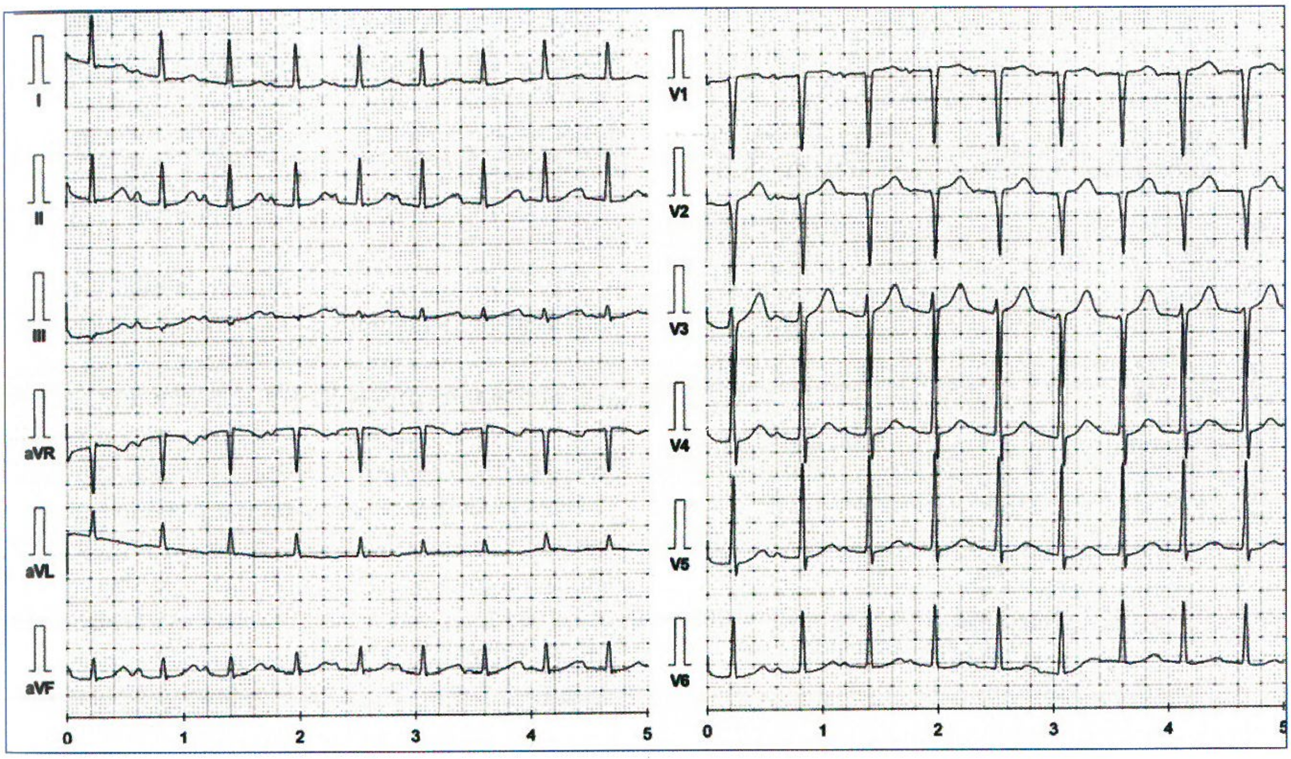


FIGURA 2. ECG cu tahicardie sinusală, axul QRS intermediar, frecvența cardiacă 107 bpm, complexe QRS înguste, hipertrofie ventriculară stângă (indicele Sokolow-Lyon = 35 mm).

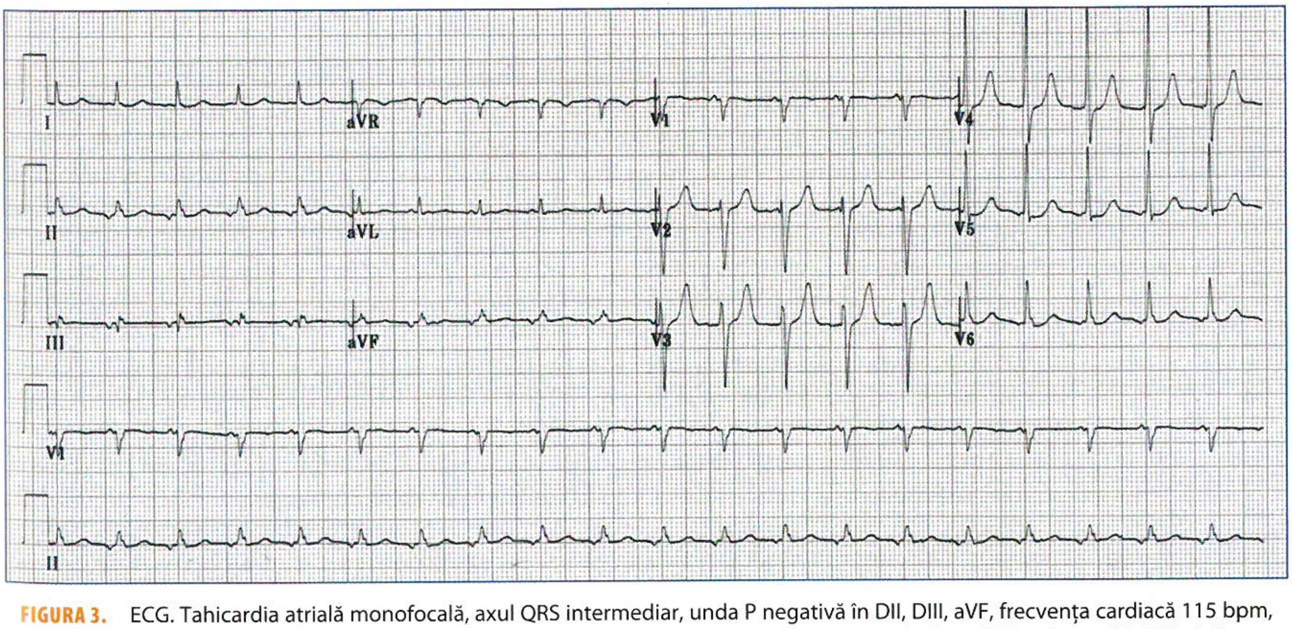


FIGURA 3. ECG. Tahicardia atrială monofocală, axul QRS intermediar, unda P negativă în DII, DIII, aVF, frecvența cardiacă 115 bpm, complexe QRS înguste, fragmentate (tulburare de conducere intraventriculară nespecifică), undă T aplatizată în DIII, aVF

Flutterul atrial

Este o formă de tahicardie supraventriculară relativ comună, cauzată de un circuit de reintrare localizat cel mai frecvent în atriul drept, cu frecvența cardiacă între 250 și 330 bpm, sau rar în atriul stâng (postchirurgical, post-ablație, post-radioterapie) care poate conduce la accident vascular cerebral sau embolii sistemice. Poate fi în sens orar sau antiorar (90% din cazuri). În sensul antiorar, undele P au aspect de „dinți de ferăstrău", cu panta descendentă mai lentă și cea ascendentă mai rapidă, negative în derivațiile inferioare și pozitive în V1, fără linie izoelectrică. Flutterul atrial în sens orar este caracterizat de unde P pozitive în derivațiile inferioare și bimodale/bipolare în V1. Fibrilația atrială poate cauza flutter atrial, iar conversia electrică a flutterului atrial se poate transforma în fibrilație atrială. De obicei, manevrele vagale sau adenozina nu vor converti flutterul atrial (diagnostic diferențial cu tahicardia prin reintrare

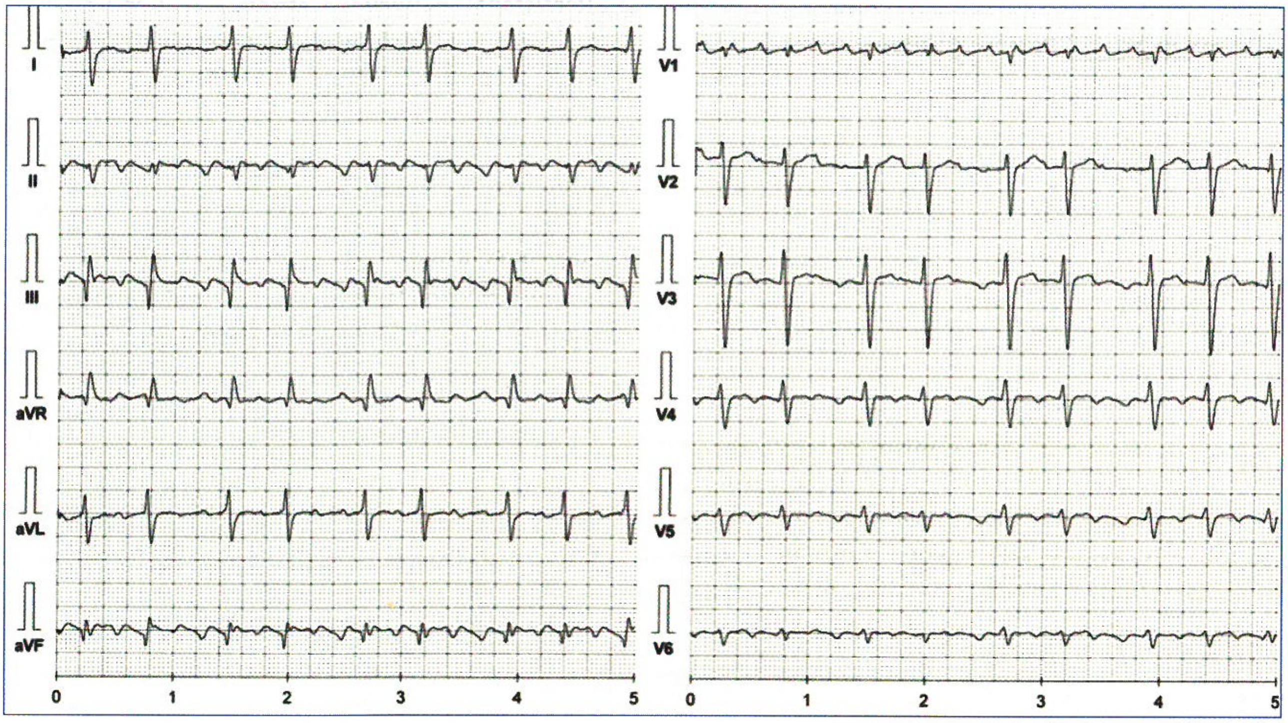


FIGURA 4. ECG. Flutter atrial cu blocaj variabil, axul QRS are deviație extremă, frecvența cardiacă de aproximativ 110 bpm, complexe QRS înguste, undă Q în DIII, aVF, unde F vizibile în DII, DIII, aVF, V1.

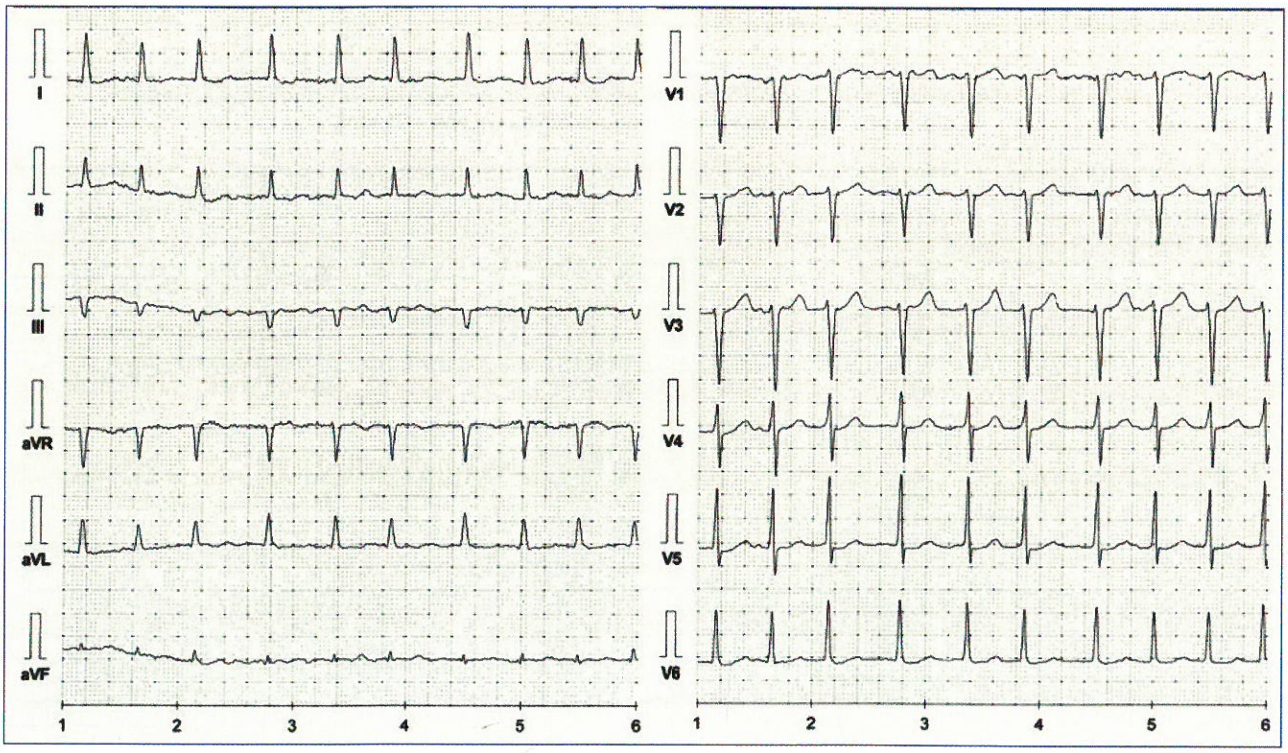


FIGURA 5. ECG. Fibrilație atrială cu alură ventriculară rapidă, axul QRS intermediar, frecvența cardiacă de aproximativ 120 bpm, complexe QRS înguste, unde f vizibile în V1, unda R amputată în DIII, aVF, V1-2, segmentul ST subdenivelat 0,5 mm în DI, DII, V5, V6.

în nodul atrio-ventricular – AVNRT/tahicardia prin reintrare atrio-ventriculară – AVRT).

Controlul răspunsului ventricular este primul pas în managementul pacienților cu flutter atrial. Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral se recomandă terapie anticoagulantă, urmând principiile utilizate la pacienții cu fibrilație atrială.

Terapia acută a flutterului atrial cu instabilitate hemodinamică este șocul electric. Dacă este prezentă stabilitatea hemodinamică, pentru controlul ritmului se pot utiliza beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu de tip non-dihidropiridinic. Ablația pe cateter cu energie joasă (≤100 J bifazic) este recomandată pentru conversia la ritm sinusal. De asemenea, pentru conversia la ritm sinusal se pot utiliza și ibutilidă i.v. ori dofetilidă i.v. sau oral. *Pacing*-ul atrial rapid este recomandat la pacienții care au implantat un stimulator cardiac sau defibrilator. Utilizarea antiaritmicelor de clasa IC nu este recomandată. Amiodarona se poate utiliza la pacienții care asociază și insuficiență cardiacă.

Fibrilația atrială

Este definită drept un mecanism de reintrare prin microcircuit funcțional, caracterizat de activitate electrică și contracție atrială dezorganizată. Este cea mai frecventă aritmie susținută la adulții din întreaga lume. Prevalența estimată conform Ghidului european de diagnostic și management al fibrilației atriale din 2020, este cuprinsă între 2 și 4% la adulți, în continuă progresie, datorată în special creșterii longevității în populația generală.

Substratul fibrilației atriale este reprezentat de dilatația atriului stâng cu fibroză, disfuncție ulterioară a atriului stâng și întârzierea conducerii electromecanice.

Criteriile electrocardiografice de diagnostic al fibrilației atriale cuprind: ritmul neregulat, rapid (300-600 bpm), absența undelor P sau „unde f mici" (absența liniei izoelectrice); pot exista și unde fibrilatorii ample, care pot duce la dificultăți de diagnostic diferențial, ritm ventricular variabil, complexele QRS de regulă <120 ms, în absența altor tulburări de conducere.

Clasificarea fibrilației atriale identifică cinci tipuri:

1. Primul episod = nediagnosticat anterior, indiferent de durată sau de prezența simptomelor de fibrilație atrială.
2. Paroxistică = orice fibrilație atrială care se convertește spontan sau cu intervenție în 7 zile.
3. Persistentă = fibrilația atrială care persistă mai mult de 7 zile, include episoade rezolvate prin cardioversie farmacologică sau electrică după 7 zile.
4. Persistentă pe termen lung = fibrilație atrială >12 luni, la care se ia în considerare strategia de restabilire a ritmului sinusal.
5. Permanentă (cronică) = fibrilația atrială este acceptată de pacient și medic și nu se vor mai efectua alte măsuri de restabilire a ritmului sinusal.

Managementul pacientului cu fibrilație atrială, conform Ghidului european de diagnostic și management al fibrilației atriale din 2020, cuprinde algoritmul „ABC":

1. *Avoid stroke* (prevenirea accidentului vascular cerebral):
   - Calcularea scorului CHA$_2$DS^2-VASc la femei (F) și la bărbați (B) (Tabelul 2).
     - i. Risc scăzut (F = 1, B = 0): nu necesită terapie anticoagulantă.
     - ii. Risc crescut (F ≥2, B ≥1): cu indicație de terapie anticoagulantă, de preferat anticoagulante orale directe (non-antivitamina K) în locul antagoniștilor de vitamina K.
2. *Better symptoms management* (ameliorarea simptomelor):
   - Strategie: controlul ritmului *vs* controlul frecvenței cardiace.

TABELUL 2. Scorurile CHA$_2$DS$_2$-VASc (indicația de anticoagulare) și HAS-BLED (aprecierea riscului hemoragic)

Scorul CHA$_2$DS$_2$-VASc	Scor	Scorul HAS-BLED	Scor
***C**HF/LV dysfunction* (insuficiență cardiacă congestivă/disfuncție de ventricul stâng)	1	**H**ipertensiune (TAS >160 mm Hg)	1
***H**ypertension* (hipertensiune)	1	**A**nomalii ale funcției renale sau hepatice (1 punct fiecare)	1 sau 2
***A**ge* (vârsta) ≥75 de ani	2	***S**troke* (AVC ischemic/hemoragic)	1
Diabet zaharat	1	***B**leeding* (istoric de sângerare)	1
***S**troke* (AVC/AIT/embolie sistemică)	2	***L**abile* INR (INR labil) (<60% din valoarea-țintă în timpul tratamentului cu antivitamine K)	1
***V**ascular disease* (boală vasculară definită prin infarct miocardic, boală arterială periferică, placă aterosclerotică)	1	***E**lderly* (vârstnic >65 de ani sau fragil)	1
Age (vârsta) 65-74 de ani	1	***D**rugs* (medicamente – antiplachetare, antiinflamatoare nesteroidiene) sau alcool, câte 1 punct fiecare	1 sau 2
***S**ex category (female gender)* (sexul feminin)	1		

pot fi utilizate propranolol administrat intravenos cu sau fără procainamidă, verapamil sau procainamidă, ori flecainidă, dar datele legate de eficiența acestora sunt limitate. Copiii cu tahicardie joncțională apărută postoperator, după corecția defectelor cardiace congenitale, beneficiază de administrarea de elecție de amiodaronă intravenos. Pentru tratamentul cronic al tahicardiilor joncționale poate fi utilizat propranololul, sau în absența defectelor structurale cardiace, flecainida sau propafenona. Ablația selectivă pe cateter este o alternativă de tratament cu rate de succes reduse, crioablația pare să fie mai sigură și mai eficientă.

Tahicardia reintrantă atrio-ventriculară (TRAV/AVRT); sindroamele de preexcitație

Căile accesorii sunt structuri în afara sistemului fiziologic de conducere electrică al inimii, distribuite intra- și interatrial, interatrio-ventricular. Astfel, se pot declanșa impulsuri pe aceste căi în sens retrograd sau anterograd (10%).

TRAV/AVRT este condusă frecvent pe calea ortodromică (în 90% din cazuri, conducerea atrio-ventriculară se face pe calea nodo-hisiană, iar cea ventriculo-atrială, pe calea accesorie) și mai rar pe cea antidromică (conducerea atrio-ventriculară se face pe calea accesorie, iar cea ventriculo-atrială pe calea nodo-hisiană).

Sindromul de preexcitație ventriculară Wolff-Parkinson-White (WPW)

Reprezintă prezența unei căi accesorii congenitale, implicată în episoade frecvente, recurente de tahiaritmii. În majoritatea cazurilor, căile accesorii sunt identificate la indivizi cu cord structural aparent normal. Sunt descrise și forme familiale de sindrom WPW, asociate cu hipertrofie ventriculară stângă, boala Fabry sau Danon (mutație genetică la nivelul genei *LAMP2*).

Caracteristicile electrocardiografice identificate pe traseul electrocardiografic de suprafață sunt: intervalul PR <120 ms, unda delta prezentă (inflexiune pozitivă/negativă a pantei ascendente a complexului QRS), complexul QRS >120 ms (Fig. 8), dar este de reținut faptul că aspectul electrocardiografic poate fi intermitent sau, în circa 35% din cazuri, poate dispărea complet.

Sindromul Lown-Ganong-Levine (LGL)

Reprezintă o altă formă de sindrom de preexcitație ventriculară, condusă la nivelul fibrelor James. Caracteristicile electrocardiografice sunt intervalul PR <120 ms, axul undei P normal, complexele QRS înguste/normale, în prezența tahiaritmiilor paroxistice (Fig. 9).

Pentru pacienții instabili hemodinamici este indicată cardioversia electrică de urgență. Tratamentul la pacienții stabili hemodinamic este similar cu tratamentul TAVNR (manevre vagale, adenozina 6-18 mg i.v., dar cu precauție, adenozina putând induce fibrilație atrială). Fibrilația atrială cu alură ventriculară rapidă poate determina apariția fibrilației ventriculare, astfel este necesar a avea în preajmă posibilitatea de cardioversie (nu se va administra amiodaronă).

În conducerea ortodromică, ținta terapeutică farmacologică vizează nodul atriventricular

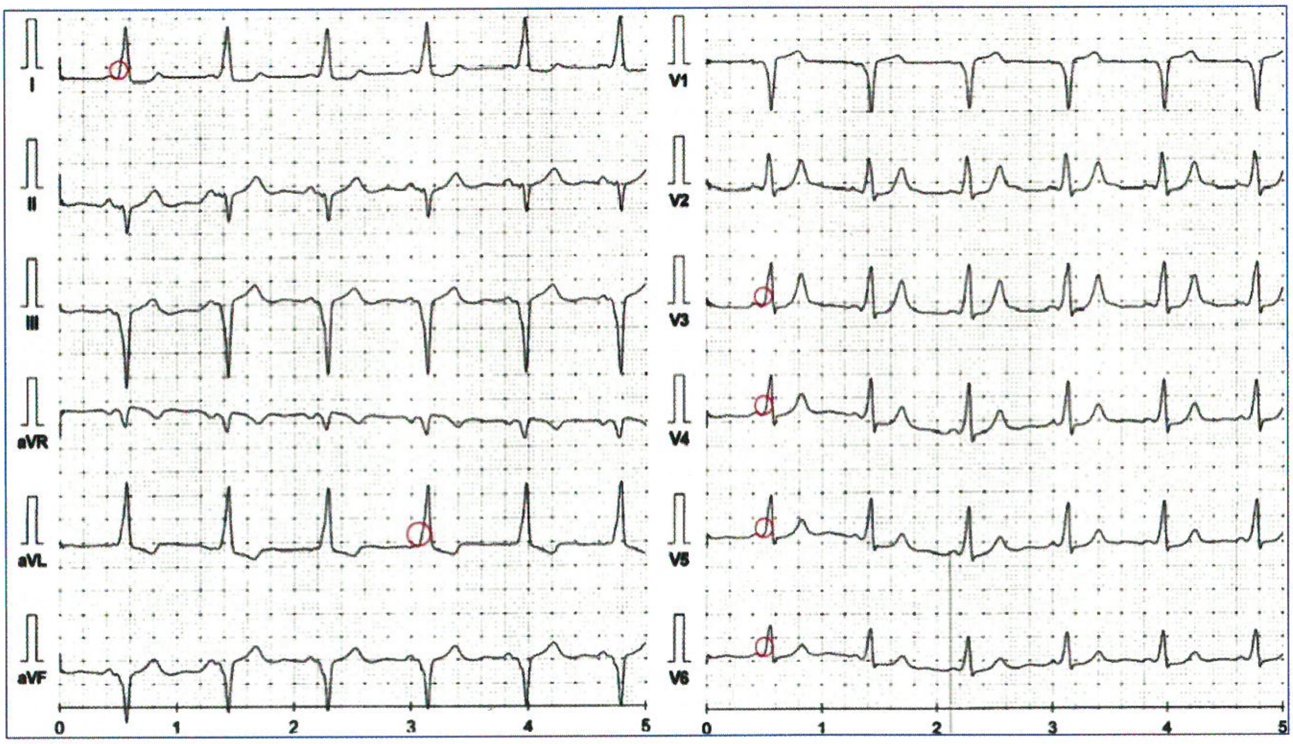


FIGURA 8. ECG. Sindromul Wolf-Parkinson-White (WPW), ritm sinusal, axul QRS deviat la stânga, frecvența cardiacă 70 bpm, intervalul PQ scurt, cu prezența undei delta în DI, aVL, V3-V6, complexul QRS cu durata de 140 ms, fără tulburări de fază terminală.

(beta-blocante, diltiazem, verpamil) sau calea accesorie (ibutilidă, procainamidă, propafenonă sau flecainidă). Dacă metodele farmacologice eșuează, este necesară cardioversia electrică.

În conducerea antidromică, din cauza riscului conductanței ventriculare maligne, se preferă medicația cu tropism pe căile accesorii. În cazurile refractare se poate utiliza amiodarona. Dacă metodele farmacologice eșuează, este necesară cardioversia electrică.

Ablația pe cateter le este recomandată pacienților simptomatici cu episoade recurente de TRAV/AVRT.

Pacienților asimptomatici cu sindroame de preexcitație li se va efectua studiul electrofiziologic, care va stratifica riscul și va stabili managementul adecvat, în funcție de criteriile de ghid.

Aritmiile ventriculare

Extrasistolele ventriculare (ESV)

Reprezintă depolarizări premature intraventriculare declanșate de un focar ectopic, localizat în miocardul ventricular sau în sistemul de conducere intraventricular. Pot fi prezente la pacienții fără sau cu modificări cardiace structurale.

Caracteristici electrocardiografice: prezența unui complex QRS precoce, larg ≥120 ms, larg, anormal ca morfologie față de traseul electrocardiografic de bază, cu modificări secundare de repolarizare, frecvent urmat de o pauză compensatorie (Fig. 10).

La fel ca extrasistolele atriale, acestea pot fi monofocale/plurifocale, cu proveniență din ventriculul drept (aspect de bloc de ramură stângă) sau stâng (aspect de bloc de ramură dreaptă), pot forma un tipar (bigeminate/trigeminate, cuplete/triplete, salve).

Pacienții asimptomatici cu ESV <10% din traseul monitorizat pe Holter nu necesită tratament. Pacienții simptomatici fără boală cardiacă subiacentă pot fi tratați ca prima linie cu beta-blocante sau blocante ale canalului de calciu (verapamil, diltiazem). Linia a doua poate fi considerată tratamentul ablativ sau tratamentul cu un antiaritmic clasa IC (flecainidă, propafenonă), în absența bolii cardiace structurale, ori amiodaronă dacă aceasta este prezentă.

Ablația pe cateter le este recomandată pacienților cu extrasistole ventriculare care provin din tractul de ejecție al ventriculului drept sau din fasciculul stâng.

Tahicardiile ventriculare în cardiomiopatia aritmogenă de VD – vezi capitolul Cardiomiopatiile.

Tratamentul cuprinde medicație antiaritmică, ablație pe cateter și defibrilatorul implantabil (ICD). Beta-blocantele le sunt recomandate pacienților simptomatici. Alternativa de asociere la tratamentul beta-blocant este amiodarona sau sotalolul. Ablația transcateter le este rezervată cazurilor cu tahicardie ventriculară susținută și șocuri repetate ale defibrilatorului implantabil sub tratament medicamentos.

Tahicardiile ventriculare în canalopatii

Sindromul de QT lung

Este definit drept alungirea intervalului QT și aritmii ventriculare declanșate de activarea adrenergică. Au fost

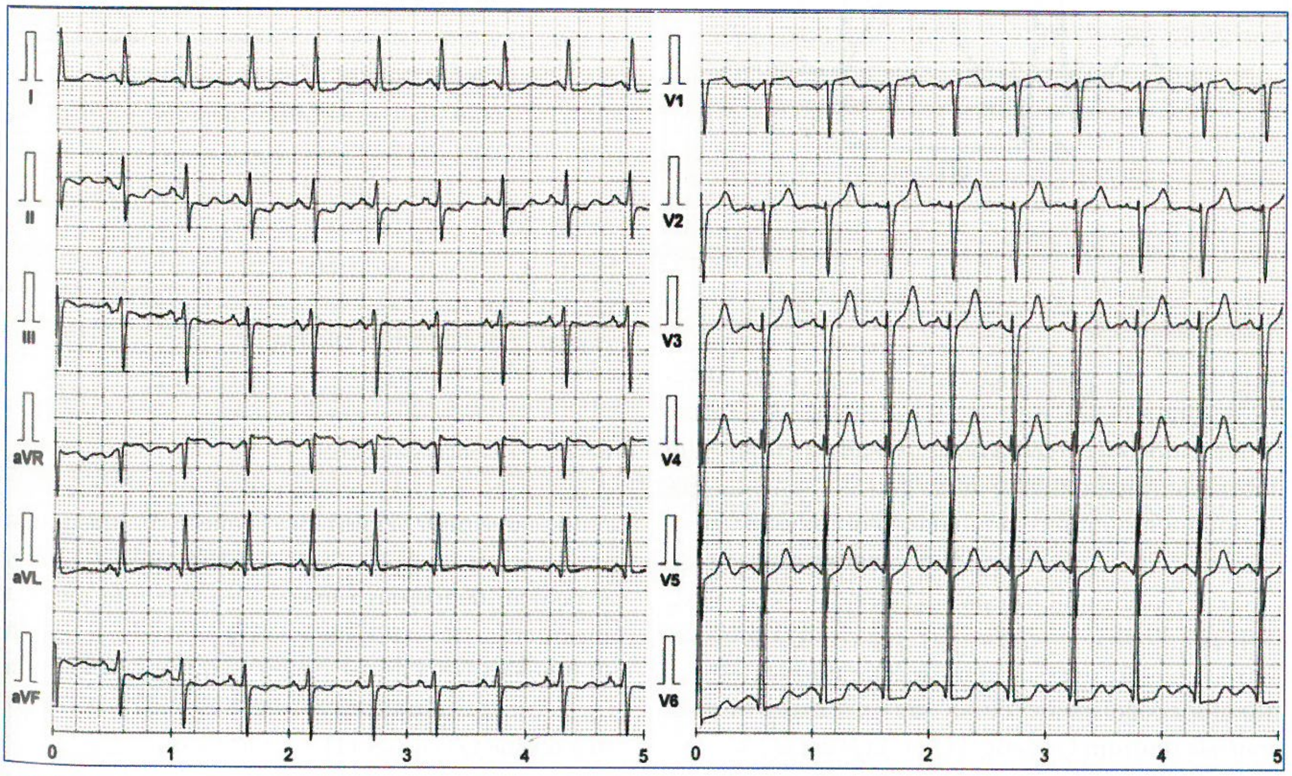


FIGURA 9. ECG. Sindromul Lown-Ganong-Levine (LGL), tahicardie sinusală, frecvența cardiacă 110 bpm, axul QRS deviat la stânga, complexele QRS înguste, segmentul ST subdenivelat 2 mm în DII.

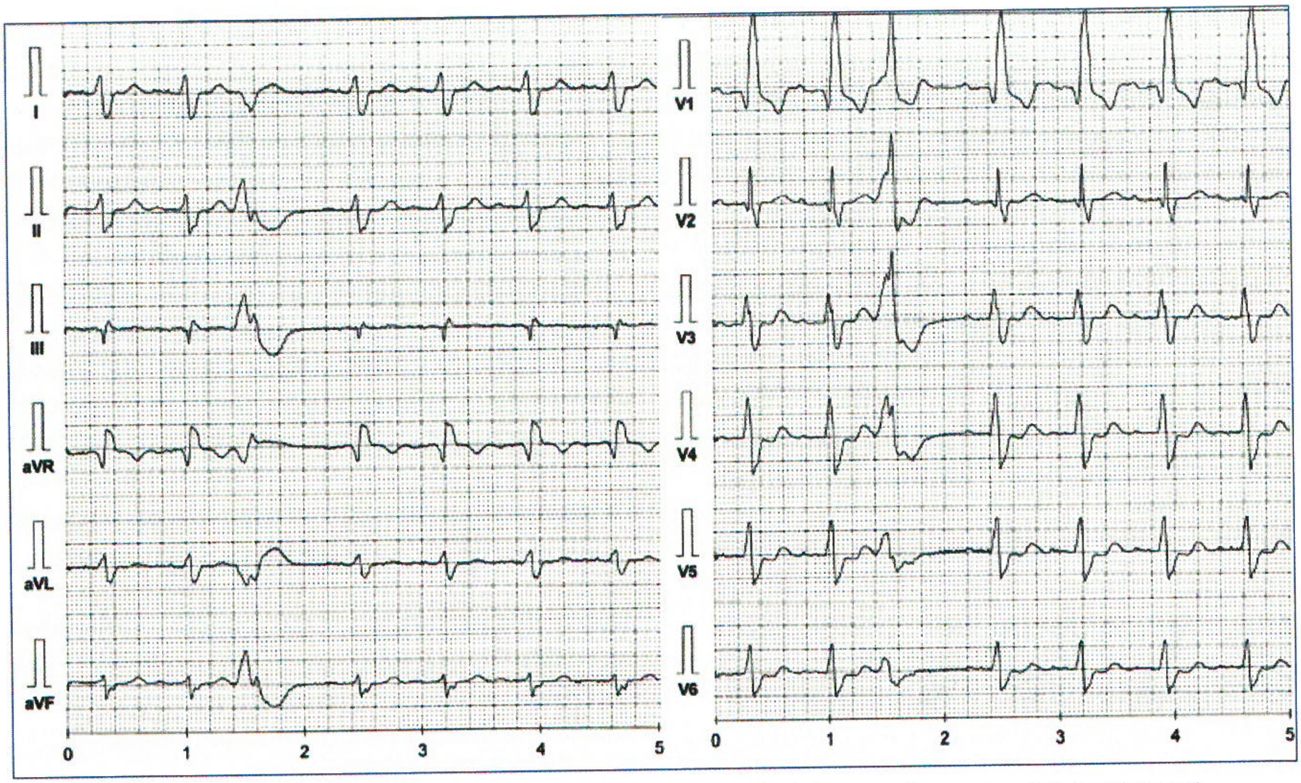


FIGURA 10. ECG. Extrasistolă ventriculară, ritm sinusal, axul QRS cu deviație extremă, complexe QRS largi (150 ms), bloc atrio-ventricular grad I, bloc major de ramură dreaptă cu modificări de fază terminală specifice.

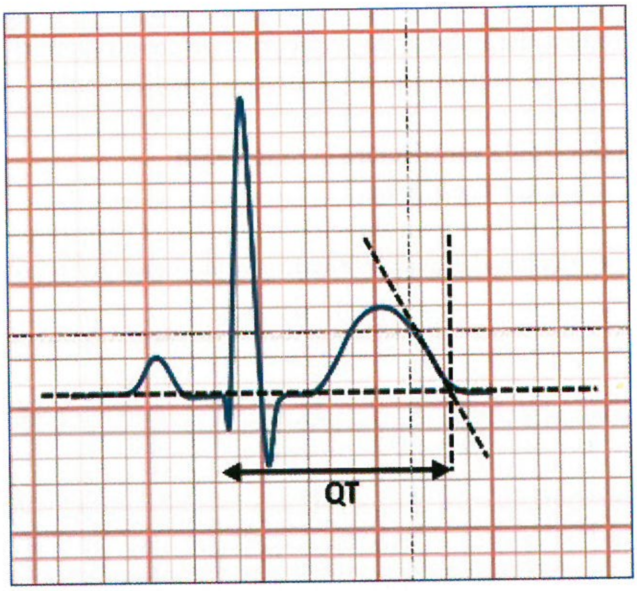


FIGURA 11. ECG. Măsurarea intervalului QT.

TABELUL 3. Scorul de diagnostic al sindromului QT lung, după criteriile modificate[1]

Constatări			Puncte
ECG	QTc	≥480 ms	3,5
		= 460-479 ms	2
		= 450-459 ms	1
		≥480 ms în timpul celor 4 minute post-recuperare după exercițiul de stres	1
	Torsada vârfurilor		2
	Alternanța undelor T		1
	Undă T bifidă/crestată în 3 derivații		1
	Frecvența cardiacă scăzută pentru vârstă		0,5
Istoricul clinic	Sincopă	La stres	2
		Fără stres	1
Istoricul familial	Membri ai familiei cu diagnostic cert de sindrom de QT lung		1
	Sindrom de moarte subită cardiacă <30 de ani la o rudă de gradul I		0,5
Genetică	Mutație patogenă		3,5

identificate trei gene responsabile de 90% din cazurile de sindrom QT lung (două autozomal dominante și una autozomal recesivă), iar restul cazurilor sunt dobândite (medicamente antiaritmice – amiodaronă, sotalol, antihistaminice, antibiotice, antipsihotice, hipopotasemie, ischemia miocardică, hipotiroidism, bradicardie). Mecanismul fiziopatologic este reprezentat de creșterea duratei de repolarizare ventriculară prin scăderea curenților repolarizanți de K^+ sau prin creșterea curenților depolarizanți de Na^+ sau Ca^{2+}. Există trei subtipuri de sindrom QT lung: LQT1, LQT2, LQT3.

Criteriile de diagnostic sunt: un QTc ≥480 ms sau un scor de risc LQTS (*long QT syndrome score*) >3 ori identificarea mutației genetice (Tabelul 3). Măsurarea ideală a intervalului QT se face în derivațiile DII și V5, iar pentru identificarea undei T se folosește metoda tangentei (se trasează o tangentă la panta descendentă cea mai abruptă a undei T până la intersecția cu linia izoelectrică) și se ajustează la frecvența cardiacă, pentru a obține QTc (Fig. 11).

În prezența aritmiilor asociate cu sincopă, un interval QTc ≥460 ms este suficient pentru diagnostic.

Dificultatea de diagnostic apare la pacienții cu complexe QRS largi (în prezența pacing-ului ventricular sau a tulburărilor de conducere).

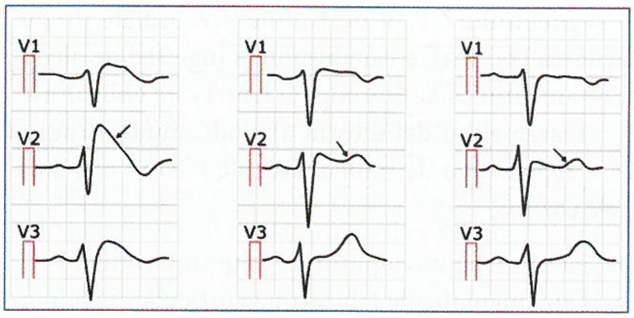
Pacienții sunt consiliați să evite hipokaliemia, medicamentele care prelungesc intervalul QT și triggerele genotipului specific. Beta-blocantele, ideal neselective (nadolol sau propranolol) sunt recomandate la pacienții cu sindrom de QT lung pentru a reduce riscul de evenimente aritmice. Mexiletina este indicată în tipul 3 de sindrom QT lung (LQT3).

Procedurile utilizate pentru prevenirea morții subite cardiace și tratamentul aritmiilor ventriculare includ:

1. Implant de defibrilator cardiac (ICD) asociat cu beta-blocante, la pacienții cu sindrom de QT lung și stop cardiac în antecedente.
2. Implantul de defibrilator cardiac (ICD) la pacienții cu sindrom QT lung, simptomatici, sub tratament cu beta-blocante sau terapii genetice specifice.
3. Denervare cardiacă simpatică stângă la pacienții cu QT lung simptomatici când:
    - ICD este contraindicat sau refuzat de pacient.
    - Pacientul se află în terapie cu beta-blocante sau terapie genetică specifică și cu implant de ICD, dar primește șocuri multiple sau prezintă sincope din cauza aritmiilor ventriculare.

Sindromul Brugada

Este o canalopatie localizată la nivelul unității principale a canalului de sodiu, fiind de 10 ori mai frecventă la bărbați decât la femei. Modificările ECG la pacienții cu sindrom Brugada sunt dinamice, astfel încât, în majoritatea cazurilor, traseul ECG poate fi normal, cu posibilitatea spontană de apariție a aspectului tipic. O serie de medicamente (antiaritmice – ajmalina, allapinina, etazicina, flecainida, pilsicainidina, procainamida, propafenona; medicația psihotropă – amitriptiplina, clomipramina, desipramina, trifluoperazina, nortriptilina; anestezice – bupivacaina, procaina, propofol; alte substanțe precum acetilcolina, alocoolul, canabis, cocaina, ergonovina) pot induce modificări electrocardiografice tipice unui tipar Brugada. Diagnosticul necesită caracteristici ale ECG și criterii clinice. Tipul 1 de tipar Brugada este considerat diagnostic. Patologia poate fi diagnosticată prin test farmacologic (ajmalină, flecainidă, procainamidă).



Tip 1 Tip 2 Tip 3

FIGURA 12. ECG. Variantele electrocardiografice ale sindromului Brugada (săgețile indică modificările segmentului ST în cele trei tipuri de sindrom Brugada)

Sunt descrise trei subtipuri diferite, în funcție de caracteristicile ECG (tipurile 2 și 3 nu sunt considerate diagnostice):

- **Tipul 1:** segmentul ST concav >2 mm în minimum una din derivațiile V1-V2, urmat de undă T negativă.
- **Tipul 2**: supradenivelarea segmentului ST >2 mm, cu aspect de „șa".
- **Tipul 3**: supradenivelarea segmentului ST <2 mm, poate fi morfologic identic cu tipul 1 sau 2.

Recomandările terapeutice generale includ evitarea medicamentelor cu potențial de supradenivelare

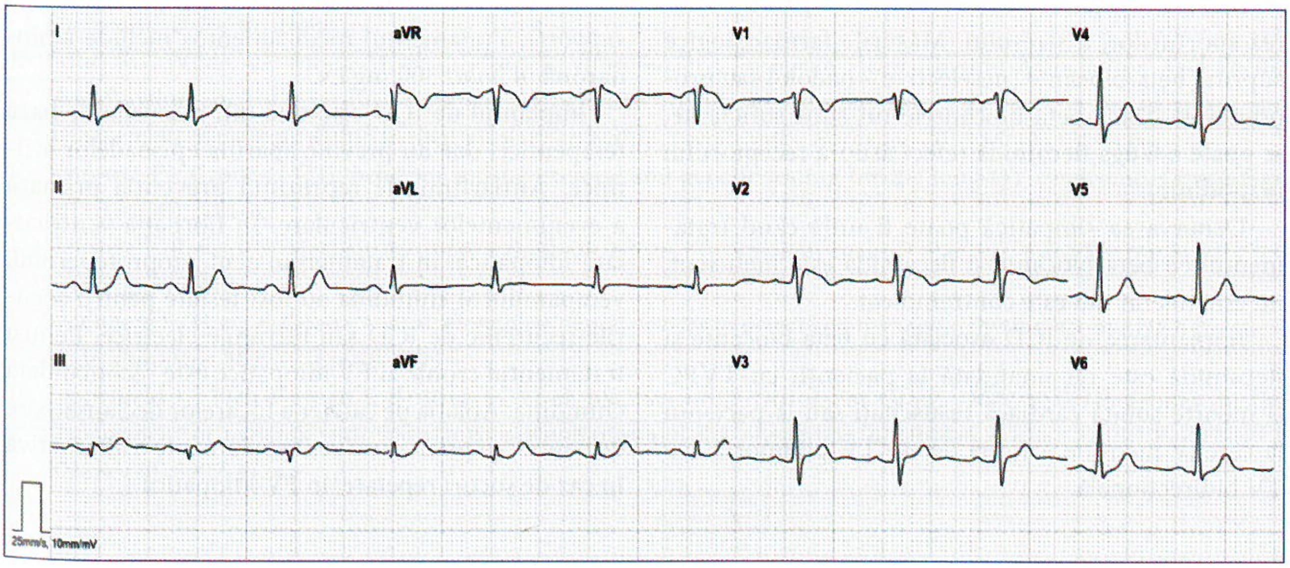


FIGURA 13. ECG. Sindromul Brugada tip 1. Se observă aspectul tipic de segment ST concav > 2 mm, urmat de unda T negativă în derivațiile V1-V2

a segmentului ST în derivațiile precordiale drepte, evitarea cocainei, a canabisului, a ingestiei de alcool. Tratamentul cu antipiretice al febrei este obligatoriu.

Tratamentul definitoriu al sindromului Brugada este reprezentat de implantarea de ICD în următoarele cazuri:

- Pacienții supraviețuitori ai unui stop cardiac;
- Documentație de tahicardii ventriculare susținute spontane;
- Pattern ECG de tip 1 Brugada și sincopă post-aritmică.

Tratamentul cu chinidină este o variantă la pacienții care au contraindicație de ICD, refuză ICD sau au șocuri multiple declanșate de ICD. Perfuzia de izoproterenol poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă furtună electrică. Ablația transcateter este o altă alternativă pentru pacienți selectați.

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC, *en.* CPVT – *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*) este o canalopatie care afectează canalele de Ca^{2+}.

Este o patologie generatoare de tahicardii ventriculare cu risc major de moarte subită cardiacă. Majoritatea pacienților cu TVPC au traseele electrocardiografice și ecocardiografie normale. Unii pacienți pot prezenta modificări atipice, precum bradicardie sinusală sau unde U proeminente. Elementul-cheie de diagnostic este reprezentat de apariția la testul de efort a unei progresii tipice de extrasistole ventriculare (ESV) inițial monomorfe, izolate, nesistematizate, apoi bigeminate, cuplate, ulterior a salvelor de tahicardie ventriculară nesistematizată (TVNS). Aritmia tipică este tahicardia ventriculară bidirecțională (alternanță „bătaie cu bătaie").

Măsurile generale de tratament cuprind evitarea sporturilor, a stresului. Măsurile farmacologice cuprind beta-blocante (neselective – nadolol sau propranolol). Dacă beta-blocantele nu sunt suficiente, se poate adăuga flecainidă (efect asupra receptorului ryanodinic).

Denervarea simpatică poate fi utilă când tratamentul cu beta-blocante și flecainidă este ineficient, nu este tolerat sau este contraindicat.

Implantarea de ICD asociată cu beta-blocante și flecainidă este recomandată la pacienții cu TVPC și moarte subită cardiacă resuscitați sau la pacienții la care se menține aritmia de tip TV polimorfă sau TV bidirecțională.

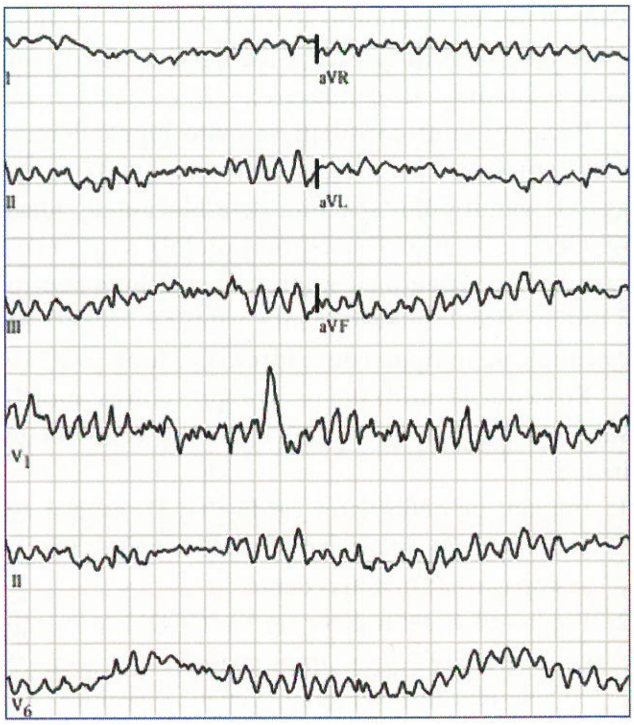


FIGURA 14. ECG. Fibrilație ventriculară, axul QRS alternant, frecvența cardiacă peste 300 bpm, absența undelor P, intervalul RR inconstant

Fibrilația ventriculară

Fibrilația ventriculară (FV) este o aritmie cu potențial letal, fiind un ritm tratabil prin șoc electric extern sincronizat. Mecanismul FV include complexe ventriculare premature sau tahicardie ventriculară nesusținută, care pot proveni din miocardul ventricular, sistemul Purkinje și zonele de infarctizare sau fibroză.

Caracteristici electrocardiografice: FV apare ca o serie de deflexiuni neregulate, haotice, de amplitudini diferite, fără identificarea undelor P, a complexelor QRS sau a undelor T, cu frecvență variabilă (de obicei >300/min.).

Tratamentul acut este reprezentat de șocul electric de urgență. Este inclus în schema ALS (*advanced life support*). Tratamentul medicamentos include amiodaronă *in bolus* 300 mg i.v.

Implantul de ICD este una din măsurile de bază terapeutice, dar nu previne apariția episoadelor aritmice. Antiaritmicele reprezintă prevenția primară a evenimentelor ventriculare. În fibrilația ventriculară idiopatică, în tratamentul acut, izoprotenerolul, verapamilul și chinidina au fost testate pentru șocurile recurente de ICD sau furtunile electrice. Pentru tratamentul cronic al FV idiopatice este recomandată chinidina. Ablația pe cateter a focarelor declanșatoare de contracții premature ventriculare este o alternativă în caz de șocuri repetate, în FV idiopatică.

Bibliografie

1. Aktaa S, Tzeis S, Gale CP, et al. European Society of Cardiology quality indicators for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace.* 2023;25(1):199-210.
2. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: areport of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):e91-e220.
3. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(5):655-720.
4. Crosby J, Bhopalwala H, Kharawala A, et al. Refractory torsades de pointes due to dofetilide overdose. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211056492.
5. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs – clinical use and clinical decision making: a consensus document fromthe European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018;20(5):731-732.
6. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2022;24(1):71-164.
7. Hamilton D Sr, Nandkeolyar S, Lan H, et al. Amiodarone: a comprehensive guide for clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(6):549-558.
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
9. Kochav SM, Garan H, Gorenstein LA, et al. Cardiac sympathetic denervation for the management of ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;65(3):813-826.
10. Krummen DE, Ho G, Villongco CT, et al. Ventricular fibrillation: triggers, mechanisms and therapies. *Future Cardiol.* 2016;12(3):373-90.
11. MacIntyre CJ, Sapp JL. Treatment of persistent ventricular tachycardia: Drugs or ablation? *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(7):506-513.
12. Noss K, Aguero SM, Reinaker T. Assessment of prescribing and monitoring habits for patients taking an antiarrhythmic and concomitant QTc-prolonging antibiotic. *Pharmacy* (Basel). 2017;5(4):61.
13. Okutucu S, Görenek B. Review of the 2019 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: Whatisnew, and what has changed? *Anatol J Cardiol.* 2019;22(6):282-286.
14. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: pharmacology and toxicology – a review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020;79:103400.
15. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; Asia Pacific HeartRhythm Society. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients within herited primary arrhythmia syndromes. *Europace.* 2013;15(10):1389-406.
16. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011;124(20):2181-4.
17. Skibsbye L, Ravens U. Mechanism of proarrhythmic effects of potassium channel blockers. *Card Electrophysiol Clin.* 2016;8(2):395-410.
18. Svennberg E, Tjong F, Goette A, et al. Howtouse digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace.* 2022;24(6):979-1005.
19. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126.

Capitolul 16

Tulburările de conducere ale inimii

Daniel Florin Lighezan, Dana-Roxana Buzaş, Paul-Gabriel Ciubotaru

Bradicardiile

Definiție

Bradicardiile se pot datora unei tulburări în formarea impulsului (bradicardia sinusală) sau unei tulburări în conducerea acestuia de la atrii la ventricule (blocul atrio-ventricular)[1]. Bradiaritmiile se definesc arbitrar drept scăderea frecvenței cardiace sub 60 de bătăi/minut, chiar dacă în unele situații această scădere este fiziologică (sportivi de performanță, adolescenți, în timpul somnului) și această limită poate fi diferită la copii, înfuncție de vârstă. Astfel, bradicardia ar putea fi definită ca frecvențe cardiace inadecvat scăzute în raport cu vârsta, sexul, nivelul de activitate și de antrenament fizic al pacientului[2].

Etiopatogenie

Bradicardiile pot să apară prin afectarea diferitelor structuri ale sistemului excitoconductor (Tabelul 1).

Bradiaritmiile se produc prin alterarea de către factori intrinseci sau extrinseci a automatismului și/sau a conductibilității celulelor care alcătuiesc sistemul excito-conductor (Tabelul 2).

Factorii intrinseci sunt procese patologice locale, limitate la anumite zone ale sistemului excitoconductor, care alterează atât structura, cât si funcția acestuia. De exemplu, la tineri, afectarea nodului sinusal sau a celui atrio-ventricular apare cel mai frecvent în cadrul cardiopatiilor congenitale (disfuncția de nod sinusal în defectul septal atrial de tip sinus venos, sau absența nodului sino-atrial în izomerismul atrial stâng, afectarea nodului atrio-ventricular în transpoziția vaselor mari corectată anatomic) și iatrogen, după intervențiile chirurgicale de corecție a acestora sau a unor canalopatii (mutații ale genelor *SCN5A*, *HCN5*, *KCNQ1*).[3]

În cazul pacienților adulți, bradicardia apare mai frecvent din cauza ischemiei acute în cadrul unui sindrom coronarian acut (tranzitorie, prin mecanism reflex, sau persistentă, prin afectarea ischemică a structurilor cardiace excito-conductoare) sau a ischemiei cronice, prin afectare inflamatorie (în cadrul colagenozelor, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă, sclerodermie) sau infecțioasă (endocardită infecțioasă, miocardită, boala Lyme) a țesutului excito-conductor, dar pot să apară și în contextul cardiomiopatiilor sau al bolilor infiltrative (amiloidoză, hemocromatoză, sarcoidoză, boala Anderson-Fabry).[3]

În cazul pacienților vârstnici, principalele cauze de disfuncție a nodului sinusal, precum și ale blocurilor atrio-ventriculare sunt degenerescența țesutului excitoconductor sau afectarea acestuia prin extinderea depozitelor calcare de la nivel valvular (stenoză aortică, calcificarea inelului mitral)[3].

În ceea ce privește factorii extrinseci, aceștia sunt definiți ca factori cu acțiune generală care modulează proprietățile sistemului de conducere, fără a produce modificări structurale. O cauză frecventă este accentuarea tonusului vegetativ parasimpatic, în cazul pacienților tineri sau al atleților, ori prin mecanism reflex vaso-vagal (postmicțional, postprandial, tuse) sau în cazul hipersensibilității carotidiene. La fel de frecvent, bradicardia poate fi consecința administrării unor medicamente antiaritmice (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice, antiaritmice de clasa IA, IC, III, adenozină, digoxină), medicamente cu acțiune asupra nodului sinusal (ivabradină), neurotrope (clonidina, metildopa) și psihotrope (antidepresive triciclice, fenitoină, litiu, fenotiazine), dezechilibre metabolice care pot determina bradicardie reversibilă (hipo/hiperpotasemie, hipoxie, hipercapnie, hipotermie, hipotiroidism)[3]. Acești factori pot să fie implicați independent sau simultan în mecanismul bradicardiei. Atunci când bradicardia este persistentă, cel mai frecvent este implicat un factor intrinsec, însă când bradicardia este intermitentă, este posibil ca mecanismele să fie intricate și etiologia să fie greu de stabilit.[5]

De asemenea, mai pot fi implicate și anumite sindroame mediate neural sau neurogen, acestea având drept cauză reflexul Bezold-Jarisch, care poate determina atât bradicardie (bradicardie sinusală, oprire sinusală sau bloc atrio-ventricular), cât și vasodilatație periferică reflexă, acestea manifestându-se de obicei prin sincopă sau lipotimie. Astfel, putem avea prezența

TABELUL 1. Etiopatogenia bradiaritmiilor (modificat după[3, 4])

Bradiaritmii prin disfuncția nodului sinusal	Tulburări de conducere atrio-ventriculară	Tulburări de conducere intraventriculară
Bradicardia sinusală	Bloc atrio-ventricular de gradul I	Bloc de ramură dreaptă
Pauza sinusală	Bloc atrio-ventricular de gradul II	Bloc de ramură stângă
Oprirea sinusală	Bloc atrio-ventricular de gradul II tip 1 (Wenckebach)	Hemibloc anterior stâng
Blocuri sino-atriale	Bloc atrio-ventricular gradul II tip 2	Hemibloc posterior stâng
Sindromul tahicardie-bradicardie	Bloc atrio-ventricular 2/1	Blocuri bifasciculare si bloc trifascicular
Incompetența cronotropă	Bloc atrio-ventricular de grad înalt	Tulburările de conducere intraventriculară nespecifice
	Bloc atrio-ventricular complet	

TABELUL 2. Factorii care influențează automatismul și/sau conductibilitatea sistemului excito-conductor (modificat după[3, 4])

Factori intrinseci	Factori extrinseci
Degenerescența senilă (involuție)	Hipervagotonie
Cardiopatie ischemică	Răspuns vegetativ cardioinhibitor
Canalopatii	Sindrom de apnee în somn
Boli cardiace congenitale	Hipertensiune intracraniană
Boli infiltrative	Metabolici
Boli inflamatorii	Medicamente/antiaritmice, ivabradină, medicamente antihipertensive, clonidină, metil-dopa
Infecții	Opioide/morfină
Asociat valvulopatiilor calcifice	Medicație psihotropă
Boli neuromusculare	Inhibitori de colinesterază
Iatrogen/postchirurgical, ablații, transplant cardiac	

sindromului de sinus carotidian, care apare la vârstnici și determină frecvent bardicardie, sincopa reflexă (vaso-vagală) care afectează mai frecvent adulții tineri, aceasta având ca substrat o varietate de situații (fizice și/sau emoționale) care afectează sistemul nervos vegetativ, răspunsul hemodinamic fiind predominant bradicardic (cardioinhibitor), vasodilatator (vasopresor) sau mixt, și sindromul de tahicardie ortostatică posturală (POTS – *postural orthostatic tachycardia syndrome*), ce reprezintă o creștere acută și semnificativă a frecvenței cardiace, asociată cu valori tensionale normale sau ușor reduse la trecerea în ortostatism. Mecanismul fiziopatologic este reprezentat de vasoconstricția periferică insuficientă în contextul stresului ortostatic, care este compensată prin creșterea frecvenței cardiace.[1]

Tabloul clinic

Indiferent de structura implicată și de mecanismul de producere, consecința hemodinamică a bradiaritmiilor este scăderea debitului cardiac, frecvența cardiacă fiind unul din cei doi factori care îl condiționează (debitul cardiac = frecvența cardiacă × volumul bătaie). Volumul bătaie poate crește compensator (de exemplu, prin creșterea volumului telediastolic al ventriculului stâng datorită duratei crescute a diastolei, creșterea inotropismului prin mecanismul Frank-Starling) până la o limită, astfel încât în repaus bradicardia poate fi silențioasă clinic. Coexistența unor afecțiuni ce reduc volumul bătaie (cardiomiopatii, regurgitări valvulare severe, disfuncție sistolică a ventriculului stâng) determină apariția modificărilor hemodinamice la scăderi de mai mică amploare ale frecvenței cardiace, fapt care are importanță pentru stabilirea recomandărilor de tratament al bradicardiei la acești pacienți.

Asincronismul de contracție atrio-ventriculară (în blocul AV complet) și regurgitarea mitrală diastolică (în cazul unui interval PR foarte lung, peste 300 ms în blocul AV de gradul I sau blocul de gradul II tip 1) sunt factori care contribuie suplimentar la scăderea debitului cardiac, cu importanță clinică atunci când performanța ventriculară este alterată.

Manifestările clinice sunt consecința reducerii perfuziei tisulare din cauza scăderii debitului cardiac; țesutul cel mai sensibil la hipoperfuzie este sistemul nervos, de aceea bradiaritmiile produc, în primul rând, simptome neurologice (fatigabilitate, amețeli, tulburări cognitive, sincopă), a căror severitate depinde de modul de apariție (progresiv sau brusc), de tipul bradicardiei (persistentă sau intermitentă), de contextul în care apare (în repaus sau la efort), de gradul reducerii debitului cardiac, dar și de starea circulației cerebrale (vârstnicii cu ateroscleroză cerebrală sau simptome mai frecvente și mai severe); alte simptome provin din accentuarea disfuncției unor organe

TABELUL 3. Principalele simptome produse de bradiaritmii (modificat după [5])

Simptome neurologice
Amețeli, vertij Tulburări de vedere Sincopă, lipotimie Astenie, fatigabilitate Tulburări cognitive (atenție, concentrare, memorie) Tulburări emoționale
Simptome cardiace
Palpitații cu ritm rar Dispnee Agravarea unei insuficiențe cardiace preexistente Durere toracică
Manifestări renale
Agravarea unei insuficiențe renale preexistente
Manifestări generale
Scăderea capacității de efort (prin incompetență cronotropă)

cu o suferință preexistentă, cum ar fi agravarea unei insuficiențe renale, scăderea pragului anginos, sau din agravarea unor simptome preexistente, precum dispneea sau decompensarea unei insuficiențe cardiace (Tabelul 3). Deoarece uneori simptomele apar doar în condiții fiziologice particulare, mai ales în cazul bardicardiilor intermitente, corelarea simptomelor cu bradicardia poate fi dificilă.[5]

Investigații paraclinice

Când sunt persistente, diagnosticul bradicardiilor se stabilește prin ECG standard în 12 derivații. Dacă au caracter intermitent, sugerat de tabloul clinic, sunt necesare înregistrări ECG de durată variabilă, care depind de frecvența de apariție a simptomelor (Tabelul 4). Înregistrările de tip Holter reprezintă înregistrarea a 3-12 derivații ECG simultan și continuu pentru 24 de ore sau până la 7 zile și permit corelarea simptomelor cu modificările ECG. Dacă simptomele sunt rare, se pot folosi dispozitive de tip *event recorder*, fie sub forma unui dispozitiv extern, cu doi electrozi pe care pacientul îi așează pe torace în timpul simptomelor și se înregistrează 30 de secunde de traseu ECG într-o singură derivație, fie sub forma dispozitivelor de tip *loop recorder implantabil*. Acestea se inserează subcutanat (în zona precordială) și, spre deosebire de dispozitivele externe, înregistrează fragmente de traseu ECG automat, atunci când frecvența cardiacă scade sub o valoare prestabilită, sau la momentele indicate de către pacient, când este simptomatic (prin activare folosind un dispozitiv extern). Dispozitivele inteligente (ceas de mână, telefon mobil) sunt la ora actuală tot mai folosite pentru documentarea ECG a ritmurilor cardiace anormale.

Testele de provocare (Tabelul 5) sunt explorări care pornesc de la premisa că tulburările de ritm apărute în timpul testului sunt similare celor care au produs simptomele spontane. Ele pot contribui la evaluarea proprietăților intrinseci ale țesutului excito-conductor și a felului în care factorii extrinseci modulează funcția acestuia. Aceste teste vor fi detaliate în contextul tipurilor de bradiaritmii la al căror diagnostic pot contribui.

TABELUL 4. Monitorizarea ECG, în funcție de frecvența simptomelor (modificat după[5])

Frecvența simptomelor	Metoda de monitorizare
Zilnic	Holter 24 de ore Telemetrie intraspitalicească
De 2-3 ori/săptămână	Holter 48-72 de ore Telemetrie intraspitalicească
Săptămânal	Holter 7 zile "Event recorder" extern
Lunar	"Event recorder" extern
Simptome rare	"Loop recorder" implantabil

TABELUL 5. Testele de provocare (adaptat după[5])

Testul	Afecțiunea vizată
Compresiunea sinusului carotidian	Sindrom de hipersensibilitate carotidiană
Testul mesei înclinate	Sincopa vaso-vagală ortostatică
Testarea la efort	Incompetența cronotropă
Studiul electrofiziologic	Sincopa situațională Disfuncția nodului sinusal Localizarea tulburărilor de conducere AV

Diagnosticul pozitiv

Bradicardia sinusală

Bradicardia sinusală este cauzată fie de factori extrinseci care influențează nodul sinusal, fie de existența unei afectări intrinseci a nodului sinusal. Mecanismul poate fi acut și reversibil sau cronic și degenerativ. Cauzele extrinseci cele mai frecvente sunt hipotermia, hipotiroidismul, icterul colestatic și hipertensiunea intracraniană, tratamentul cu beta-blocante, digitalice, medicamente antiaritmice, sindroamele mediate neural, iar cele intrinseci includ ischemia acută și infarctul nodului sinusal, modificări degenerative cronice, precum fibroza la nivelul atriului și a nodului sinusal.[1]

Astfel, bradicardia sinusală se definește ca scăderea frecvenței undelor P sub 60/minut, are o semnificație patologică atunci când este inexplicabilă, neadaptată condițiilor fiziologice și simptomatică în repaus și/sau la efort.

Pentru a evalua proprietățile intrinseci ale nodului sinusal, se poate determina frecvența intrinsecă a acestuia, neinvaziv, prin blocarea influențelor vegetative cu propranolol (i.v. 0,2 mg/kg) și atropină (0,04 mg/kg). Frecvența cardiacă obținută se

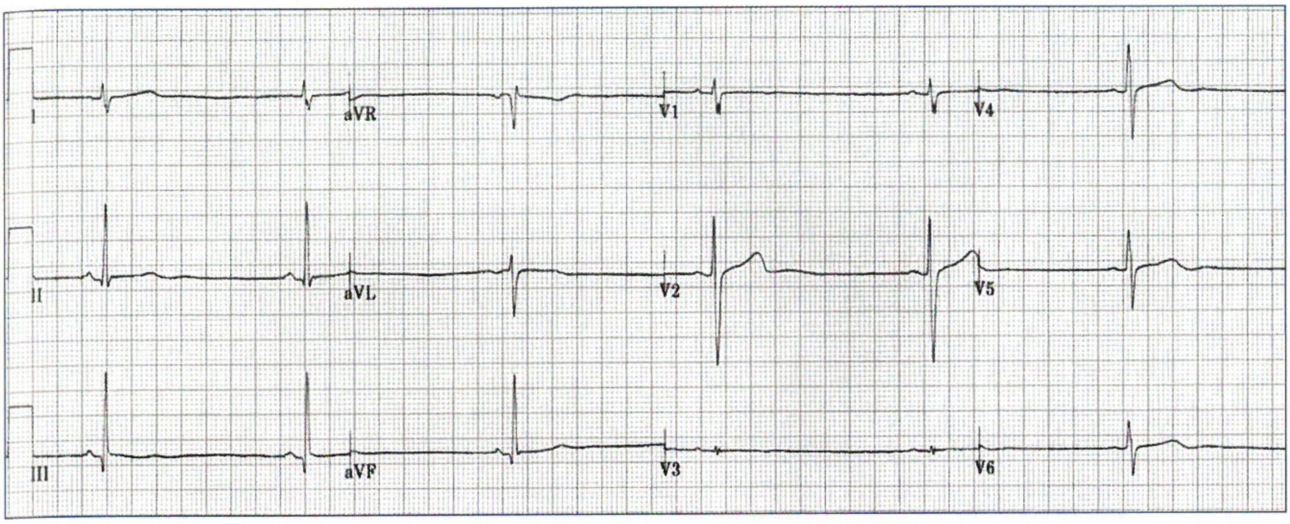


FIGURA 1. Bradicardie sinusală, frecvența cardiacă 35 bpm, axul QRS intermediar, unda U prezentă în derivațiile precordiale.

corelează cu vârsta pacientului (VN 117,2 – 0,53 × vârsta)[5]. Pornind de la premisa că, după stimularea atrială, timpul de reluare a activității nodului sinusal depinde de proprietățile intrinseci ale acestuia, se poate efectua studiul electrofiziologic cu măsurarea timpului de recuperare a nodului sinusal (*sinus node recovery time* – SNRT), SNRT corectat în funcție de frecvența de stimulare atrială (*corrected* SNRT – cSNRT) și timpul de conducere sino-atrială (*sinoatrial conduction time* – SACT), care însă au sensibilitate și specificitate diagnostică scăzute și sunt folosite uneori pentru cazurile care necesită argumente diagnostice suplimentare. Astfel, SNRT >3 s sau cSNRT >800 ms indică o disfuncție intrinsecă a nodului sinusal.

Frecvent, cauza bradicardiei sinusale este extrinsecă, prin mecanism reflex (mediată neural), cu creșterea exagerată a tonusului vagal. Poate să apară în context de ortostatism prelungit sau de solicitare emoțională (frică, durere), care determină activarea simpatică tranzitorie, urmată de reacție vagală compensatorie exagerată, situațională, în condiții ca micțiune, defecație, tuse, sau printr-un reflex inhibitor care pornește de la receptorii mecanici ai sinusului carotidian și se produce la rotirea sau înclinarea capului, trecerea lamei de bărbierit etc. În toate cazurile, nodul sinusal și nodul atrio-ventricular sunt normofuncționale, însă creșterea reflexă a tonusului vagal determină inhibiția celor două structuri și bradicardie sau asistolă. Pentru evidențierea bradicardiei sinusale reflexe se poate efectua testul mesei înclinate (*tilt test*). Acesta se desfășoară în două faze: *pasivă* (20-45 de minute, apoi masa înclinată la 60-70° timp de 15-20 de minute) și cea *de provocare* (cu nitroglicerină sublingual sau izoproterenol intravenos, 15-20 de minute), dacă prima fază a fost fără răspuns. Răspunsul pozitiv poate fi de tip *vasodepresor*, cu scăderea semnificativă a presiunii arteriale, *cardioinhibitor*, cu bradicardizare semnificativă, sau mixt și trebuie diferențiat de hipotensiunea ortostatică.

Pauza sinusală

Oprirea temporară a formării impulsurilor la nivelul nodului sinusal și oprirea sinuală (absența completă a formării impulsurilor la nivelul nodului sinusal), manifestate prin absența undelor P sinusale, conduc la pauze în activitatea electrică a cordului, care se reia fie prin bătăi sinusale, fie prin bătăi atriale, joncționale sau chiar ventriculare de scăpare. Intervalul PP care delimitează pauza nu este multiplu al intervalului PP de bază.

Blocul sino-atrial

Apare prin alterarea conducerii impulsului sinusal către atrii, în zona celulelor tranziționale. Blocul sino-atrial de gradul I nu poate fi identificat pe ECG de suprafață, întârzierea ieșirii impulsului din nodul sinusal fiind constantă. Blocul sino-atrial de gradul II, similar blocului atrio-ventricular de gradul II, recunoaște mai multe subtipuri, care pot fi evidențiate prin analiza succesiunii undelor P: dedublarea bruscă a intervalului PP în blocul sino-atrial de gradul II tip 2, sau perioade de scurtare progresivă a intervalului PP (perioade Wenckebach), terminate cu un interval PP alungit în blocul sino-atrial de gradul II tip 1. Blocul sino-atrial de gradul II 2:1 poate simula bradicardia sinusală, însă la debutul său se surprinde dublarea bruscă a intervalului PP. Blocul sino-atrial de gradul III se traduce prin absența totală a undelor P, fiind practic imposibil de diferențiat de oprirea sinusală. Clasificarea tipurilor de bloc sino-atrial este mai degrabă de interes academic decât practic, având în vedere dificultatea diferențierii acestora pe ECG de suprafață, în contextul aritmiei sinusale fiziologice.

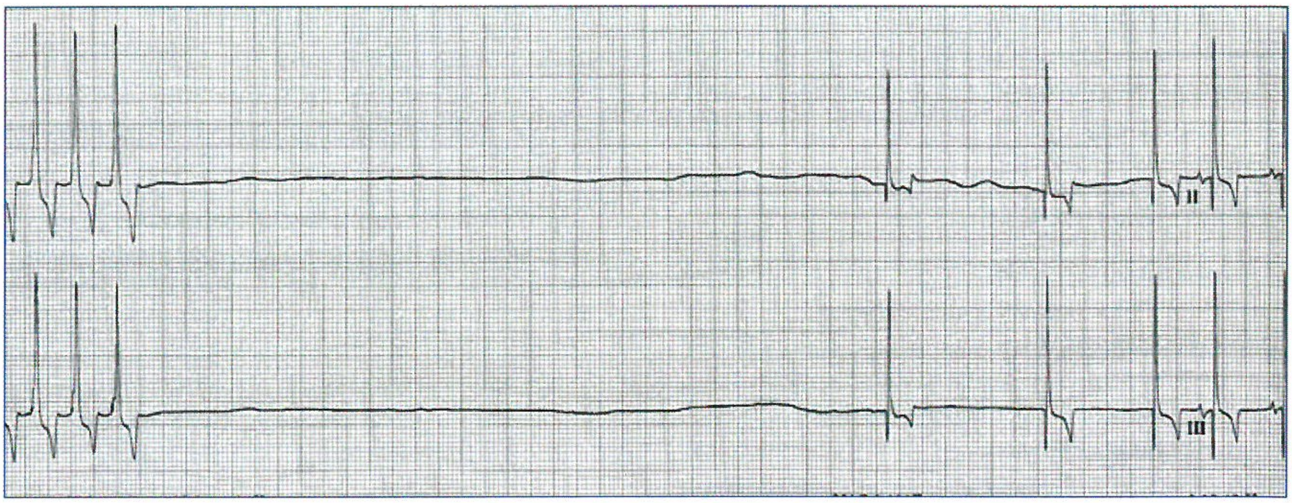


FIGURA 2. Trei complexe de tahicardie paroxistică supraventriculară, urmate de o pauză sinusală de aproximativ 6 secunde, și reluarea activității prin bradicardie sinusală.

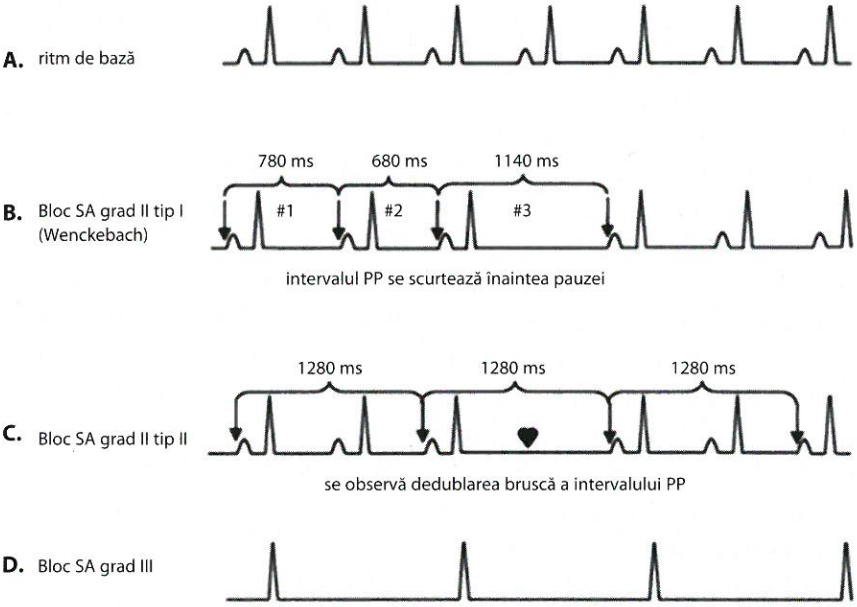

A. ritm de bază
780 ms
680 ms
1140 ms
#1
#2
#3
B. Bloc SA grad II tip I (Wenckebach)
intervalul PP se scurtează înaintea pauzei
1280 ms
1280 ms
1280 ms
C. Bloc SA grad II tip II
se observă dedublarea bruscă a intervalului PP
D. Bloc SA grad III

FIGURA 3. Exemplificare ECG care descrie diferitele tipuri de blocuri sino-atriale. A. Ritm de bază; B. Bloc sino-atrial de gradul II tip I (Wenckebach); C. Bloc sino-atrial de gradul II tip II; D. Bloc sino-atrial de gradul III.

Sindromul tahicardie-bradicardie

Constă în alternanța unor episoade tahiaritmice atriale (fibrilație atrială, flutter atrial sau tahicardie atrială focală), cu ritmuri atriale bradicardice (bradicardie sinusală, pauze sinusale sau oprirea sinusală). La finalul episoadelor tahiaritmice apar pauze de lungime variabilă, prin supresia nodului sinusal. Mai mult, medicația utilizată pentru tratamentul episoadelor tahiaritmice agravează aceste ritmuri bardicardice. Cazurile de fibrilație atrială cu alură ventriculară spontan joasă (până la bloc AV complet) în repaus, care alternează cu transmitere atrio-ventriculară rapidă, în cursul efortului fizic, aparțin clinic și terapeutic aceleiași categorii a sindromului tahicardie-bradicardie.

Incompetența cronotropă

Reprezintă incapacitatea nodului sinusal de a se adapta la efort. Incompetența cronotropă a fost descrisă fie drept incapacitatea de a atinge la testul de efort 85% din frecvența maximă teoretică sau 80% din rezerva cronotropă, ori de a crește frecvența cardiacă cu 10 bătăi/minut/echivalent metabolic (MET)[6]. Rezerva cronotropă se calculează ca

$$[(FC_{max} - FC_{repaus})/(220 - \text{vârsta} - FC_{max})] \times 100,$$

FC fiind frecvența cardiacă[7].

Tratament

Tratmentul bradiaritmiilor cu origine sinusală este dictat de severitatea tabloului clinic, cauza și caracterul tranzitoriu (reversibil) sau permanent al bradiaritmiei. Când scăderea frecvenței cardiace se asociază cu alterarea stării de conștiență sau cu semne de hipoperfuzie a altor organe vitale (ischemie miocardică acută, insuficiență cardiacă, insuficiență renală etc.), restabilirea acesteia trebuie făcută de urgență prin medicamente parasimpatolitice (atropină i.v. 0,5-1 mg

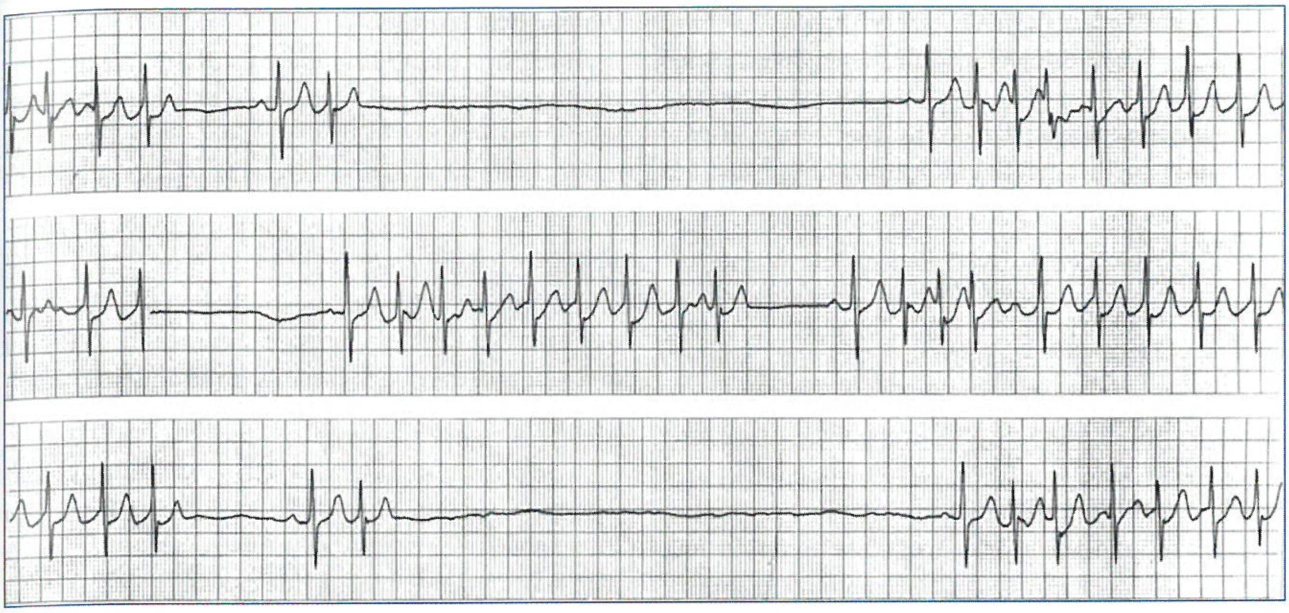


FIGURA 4. Salve de tahicardie întrerupte de pauze sinusale lungi; bătăi sinusale care sunt urmate de tahicardie joncțională paroxistică.

TABELUL 6. **Recomandările de cardiostimulare permanentă în bradicardiile de origine sinusală, conform ghidului Societății Europene de Cardiologie (adaptat după[5])**

Recomandarea	Clasa
Bradicardie persistentă	
Boala nodului sinusal, când relația dintre bradicardie și simptome este clar demonstrată	**I**
Boala nodului sinusal, când relația dintre bradicardie și simptome nu este certă	**IIb**
Bradicardie asimptomatică	**III**
Bradicardie intermitentă	
Oprire sinusală sau bloc sino-atrial	**I**
Pacienți cu istoric de sincopă și pauze (spontane) asimptomatice peste 6 secunde	**IIa**
Bradicardie de cauză reversibilă	**III**

TABELUL 7. **Recomandările Societății Europene de Cardiologie de cardiostimulare permanentă la pacienții cu sincopă reflexă (modificat după[5])**

Recomandare	Clasa
Pacienți cu sindrom de sinus carotidian (cardioinhibitor) și sincopă recurentă, fără prodrom	**I**
Pacienți cu vârsta peste 40 de ani, istoric de sincopă recurentă, fără prodrom și cu pauze (oprire sinusală și/sau bloc AV complet) simptomatice, documentate	**IIa**
Pacienți cu vârsta peste 40 de ani, sincopă recurentă, fără prodrom, *tilt-test* pozitiv (cardioinhibitor) și tratament alternativ ineficient	**IIb**
Tilt-test pozitiv, dar fără răspuns cardioinhibitor	**III**

repetat până la doza totală de 2 mg) sau parasimpaticomimetice (dopamină i.v. 2-10 μg/kg/min., izoprenalină i.v. 2-10 μg/min., adrenalină i.v 0,05-2 μg/kg/min.), ca alternativă la cardiostimularea temporară sau până când aceasta poate fi realizată[8]. Ulterior este necesară identificarea cauzei bradicardiei, respectiv căutarea factorilor extrinseci corectabili: hipervagotonie (cu simptome asociate), diselectrolitemie, dezechilibre metabolice, medicație bradicardizantă. După depășirea fazei acute, dacă toți factorii extrinseci au fost corectați și se constată caracterul ireversibil al bradiaritmiei, cardiostimularea temporară este urmată de implantarea unui stimulator cardiac.

Când tabloul clinic nu este de tip acut și bradiaritmia sinusală nu are o cauză reversibilă, pacientul trebuie trimis (non-urgent) către un centru de cardiostimulare permanentă. Deoarece bradicardia asociată disfuncției nodului sinusal nu a fost asociată cu un risc crescut de deces, stimularea cardiacă permanentă nu ameliorează supraviețuirea acestor pacienți. În acest context, implantarea uni stimulator cardiac permanent este recomandată doar pentru îmbunătățirea simptomatologiei[5] și, în consecință, demonstrarea relației dintre simptomele pacientului și evenimentul bradicardic are o importanță majoră în stabilirea indicației de cardiostimulare. Exista trei situații clinice distincte care stratifică indicația de cardiostimulare (Tabelul 6).

Pentru bradicardiile persistente, implantarea unui stimulator cardiac permanent este indicată atunci când se consideră că simptomele sunt produse de bradicardie, și poate fi luată în considerare atunci când simptomele sunt frecvente, dar dificil de interpretat.

La pacienții cu bradicardie intermitentă, indicația de cardiostimulare depinde de natura intrinsecă sau extrinsecă a bradicardiei. În bradicardiile intermitente care survin prin disfuncția intrinsecă a nodului sinusal, indicația se stabilește în mod ideal prin documentarea legăturii dintre simptome și evenimentul bradicardic, reprezentat de pauze sinusale sau bloc sino-atrial, la un pacient cu bradicardie sinusală asimptomatică de fond, ori de pauze sinusale semnificative (peste 3 secunde) la oprirea tahicardiei, la un pacient cu sindrom bradicardie-tahicardie.

Există însă pacienți cu istoric de sincopă la care se surprind pauze spontane și asimptomatice mai lungi de 6 secunde, care, dacă nu sunt consecința tonusului vagal crescut (sportivi, în timpul somnului etc.) sau a unor medicamente bradicardizante, ar justifica implantarea de stimulator cardiac permanent.

Bradicardiile cauzate de medicamente se remit după întreruperea administrării, dar dacă medicamentul este indispensabil, continuarea administrării impune implantarea unui stimulator cardiac. Sincopa reflexă are prognostic benign, de aceea cardiostimularea este ultima opțiune terapeutică, în cazurile foarte atent selectate. Astfel, cardiostimularea poate fi utilă pentru prevenirea consecințelor traumatice atunci când sincopele sunt frecvente și survin fără prodrom, la pacienții cu hipersensibilitate a sinusului carotidian, la care apare o pauză sincopală de peste 6 secunde la masajul sinusului carotidian. La pacienții tineri cu sincope precedate de prodrom și fără consecințe traumatice importante, nu se justifică implantarea de stimulator.

Legat de modul de cardiostimulare, pentru pacienții cu disfuncție de nod sinusal se recomandă stimularea bicamerală (atriu + ventricul), superioară atât stimulării ventriculare unicamerale (risc crescut de fibrilație atrială, sindrom de pacemaker și insuficiență cardiacă), cât și stimulării atriale unicamerale (în jur de 1% dintre pacienții cu stimulator unicameral cardiac dezvoltă anual tulburări de conducere atrio-ventriculară și necesită înlocuirea stimulatorului unicameral cu unul bicameral). Când există incompetență cronotropă, sunt recomandate modurile de stimulare cu adaptare la efort, iar când conducerea AV este prezervată este recomandată programarea unor algoritmi care să faciliteze depolarizarea ventriculară intrinsecă (și reducerea stimulării ventriculare)[5]. În fibrilația atrială cu alură ventriculară joasă se folosesc dispozitive unicamerale (ventriculare), cu adaptarea frecvenței.

Blocurile atrio-ventriculare

Blocurile atrio-ventriculare (BAV) se definesc drept întârzierea sau blocarea transmiterii depolarizării atriale la ventricule, atunci când aceasta survine în afara perioadei refractare fiziologice a joncțiunii atrio-ventriculare (extrasistolele atriale blocate nu aparțin acestei categorii). Tulburarea de conducere își poate avea sediul la nivelul nodului AV (bloc infranodal sau suprahisian), al fasciculului His (bloc intrahisian) sau al ramificațiilor sale (bloc infrahisian). Localizarea nodală are un prognostic mai bun și abordare terapeutică diferită de cea intra- sau infrahisiană[3].

Diagnosticul pozitiv

Înregistrarea ECG standard este de multe ori suficientă pentru stabilirea tipului de bloc și a localizării sale. După aspectul ECG de suprafață, se definesc trei grade de bloc AV, care se corelează cu severitatea tulburării de conducere:

a) Bloc AV de gradul I

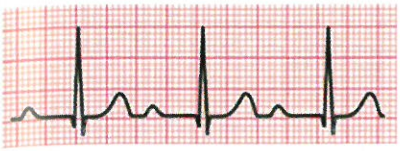
Fiecare undă P este urmată de un complex QRS, dar intervalul PR este alungit peste 210 ms. Sediul blocului poate fi nodal, hisian sau infrahisian.

b) Bloc AV de gradul II

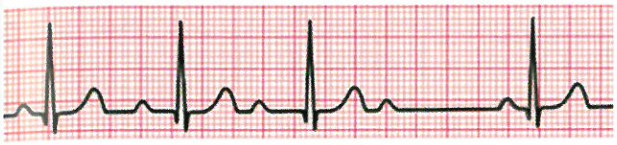
Intermitent, unda/undele P nu este/sunt urmată/urmate de complexul QRS. Aspectul intervalului PR și raportul dintre undele P blocate și conduse definesc subtipurile de bloc AV de gradul II:

- Tipul 1 (Mobitz I sau cu perioade Wenckebach): intervalul PR se alungește progresiv până când o undă P este blocată, după care ciclul se reia. Este localizat cel mai frecvent nodal. Complexul QRS îngust și intervalele PR foarte lungi, de 280-300 ms, sunt argumente pentru această localizare. Când complexul QRS este lărgit, localizarea poate fi nodală sau infranodală. Sediul infranodal trebuie confirmat prin studiu electrofiziologic. Blocul AV de gradul II tip 1 poate să apară fără semnificație patologică la tineri, sportivi sau în timpul somnului, din cauza tonusului vagal crescut, fiind complet asimptomatic[2].
- Tipul 2 (Mobitz II): pentru toate undele P conduse, intervalul PR, normal sau prelungit, este constant, iar intermitent o undă P nu este urmată de complexul QRS. Blocul AV de gradul II tip 2 este localizat infranodal și poate evolua imprevizibil spre forme mai severe, simptomatice, de bloc AV.
- BAV de gradul II 2:1: tot a doua undă P fiind blocată, încadrarea sa în tipul Mobitz I sau II (și precizarea sediului nodal/infranodal) este dificilă. Pledează pentru sediul nodal complexul QRS îngust, intervalul PR condus, mult alungit, ameliorarea la atropină sau în cursul efortului, apariția perioadelor Wenckebach când se modifică raportul undelor P conduse; pentru sediul infranodal pledează blocul de ramură asociat, lipsa de răspuns la efort, agravarea sau lipsa de răspuns la administrarea de atropină. Compresia sinusului carotidian agravează gradul blocului în cazul localizării nodale și îl poate ameliora (prin scăderea frecvenței undelor P) în localizarea infranodală[3].
- Blocul AV de grad înalt: cel puțin două unde P consecutive sunt blocate; pot fi întâlnite

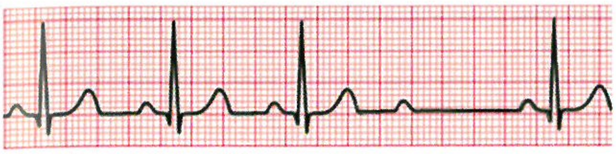
Bloc AV gradul I



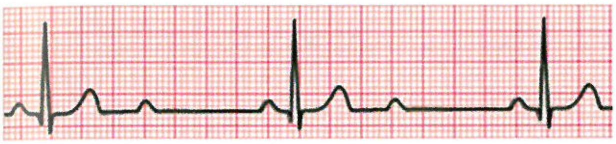
Bloc AV grad II (Mobitz I sau Wenckebach)



Bloc AV grad II (Mobitz II)



Bloc AV grad II tip 2:1



Bloc AV grad III cu ritm de scăpare joncțional

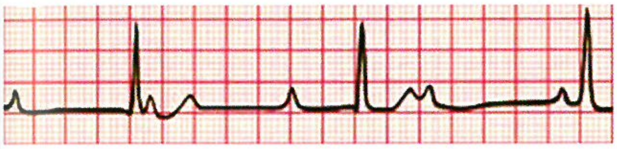


FIGURA 5. Exemplificare ECG cu diferitele tipuri de blocuri atrio-ventriculare.

salve de unde P neconduse, cu asistolă ventriculară de durată variabilă, întreruptă de reluarea conducerii AV sau de apariția unor bătăi de scăpare ventriculară.

c) Bloc AV de gradul III (complet): undele P și complexele QRS sunt complet disociate. Intervalele PR sunt aleatorii, iar activitatea ventriculară este regulată, cu complexul QRS îngust (ritm de scăpare joncțional) sau lărgit (ritm de scăpare infrahisian). Regularitatea și frecvența joasă a ritmului de scăpare fac posibilă recunoașterea BAV complet și la pacienții cu fibrilație atrială sau cu alte tahiaritmii atriale.

Uneori, pentru precizarea sediului blocului, sunt necesare manevre suplimentare (test de efort, administrare de atropină, compresiunea sinusului carotidian) sau chiar studiul electrofiziologic (cu măsurarea timpului de conducere atriu-His si His-ventricul), dacă testele neinvazive sunt neconcludente. Creșterea tonusului simpatic în timpul efortului va determina ameliorarea conducerii atrio-ventriculare și scurtarea intervalului PQ în cazul unui BAV de gradul I localizat la nivel nodal, respectiv apariția unui bloc de tip Wenckebach în cazul BAV de gradul II tip 2:1[4], în timp ce creșterea gradului de bloc la efort sugerează o localizare infranodală a blocului. În cadrul studiului electrofiziologic, măsurarea intervalului His-ventricul > 55 ms evidențiază o tulburare de conducere infranodală.

TABELUL 8. Indicațiile cardiostimulării permanente[5]

Recomandarea	Clasa
Bloc AV gradul III și gradul II tip 2 (permanent/ intermitent), indiferent de simptome	I
Fibrilație atrială cu transmitere AV joasă	I
Bloc AV gradul II tip 1 simptomatic sau localizat infranodal	IIa
Bloc AV de gradul I, PR peste 300 ms și simptome similare sindromului de pacemaker	IIa
Bloc AV de cauză reversibilă	III

Tratament

La bolnavii cu bloc AV cu impact hemodinamic important și simptome severe este necesar tratamentul de urgență. Administrarea medicamentelor simpatomimetice sau parasimpatolitice este eficientă temporar doar în cazul blocului intranodal, putând însă să agraveze tulburările de conducere intra- și infrahisiene. Astfel, terapia în urgență constă în stimularea externă sau cardiostimularea intracardiacă temporară. Pentru stabilirea indicației de cardiostimulare permanentă este esențială, mai întâi, căutarea unor posibile cauze reversibile și corectarea acestora.

Spre deosebire de disfuncția de nod sinusal, în blocurile AV infranodale, cardiostimularea este recomandată chiar la pacienții asimptomatici, dovedit fiind că le ameliorează supraviețuirea (prin reducerea riscului de moarte subită)[9]. Cardiostimularea permanentă este categoric recomandată la bolnavii cu bloc AV de gradul III și la cei cu bloc AV gradul II tip 2, indiferent de simptome (Tabelul 8)[5].

Blocul AV de gradul I nu necesită tratament în condițiile unei performanțe ventriculare normale; cardiostimularea poate fi luată în considerare la bolnavii cu insuficiență cardiacă și interval PR prelungit >300 ms, la care se poate anticipa un beneficiu simptomatic prin obținerea sincronismului atrio-ventricular, având totuși în vedere potențialul efect negativ al stimulării de ventricul drept[5]. Blocul AV de gradul II tip I este de cele mai multe ori o condiție benignă, iar implantarea de stimulator cardiac este recomandată doar când a fost dovedită localizarea infranodală a blocului (rară) sau când acesta este simptomatic (pacienți vârstnici sau cu insuficiență cardiacă).

La pacienții cu bloc AV și ritm sinusal sunt de primă opțiune dispozitivele bicamerale cu adaptarea frecvenței (în cazul incompetenței cronotrope asociate) sau fără această funcție, dacă nodul sinusal este normofuncțional. La pacienții cu fibrilație atrială se recomandă dispozitivele unicamerale (ventriculare)

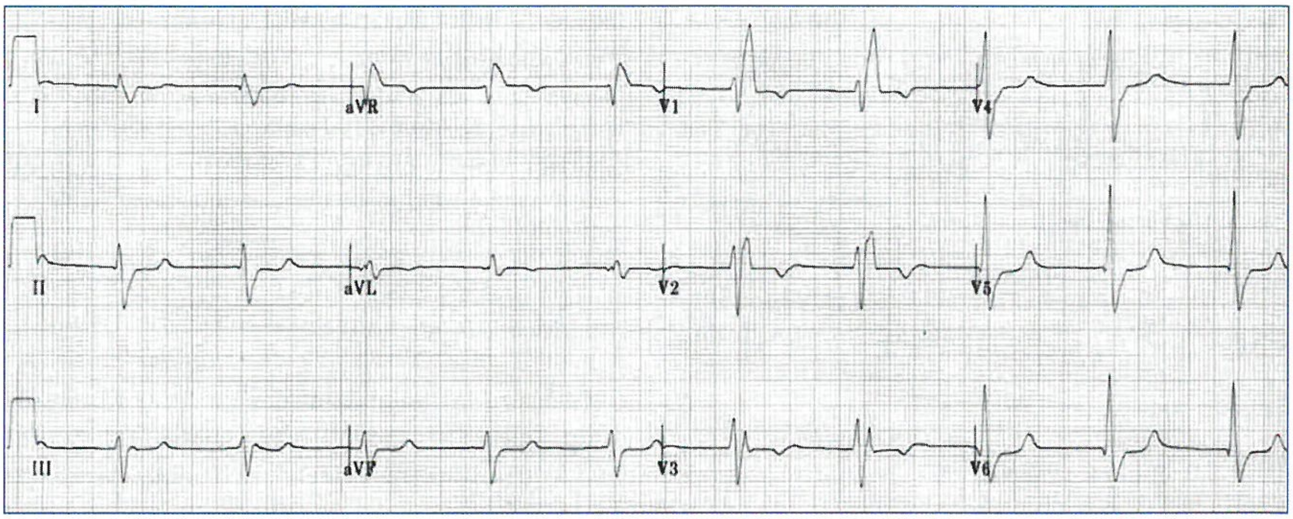


FIGURA 6. Ritm sinusal, frecvența cardiacă 65 bpm, axul QRS deviat la dreapta, bloc de ramură dreaptă prezent (rsR prezent la nivelul derivațiilor precordiale).

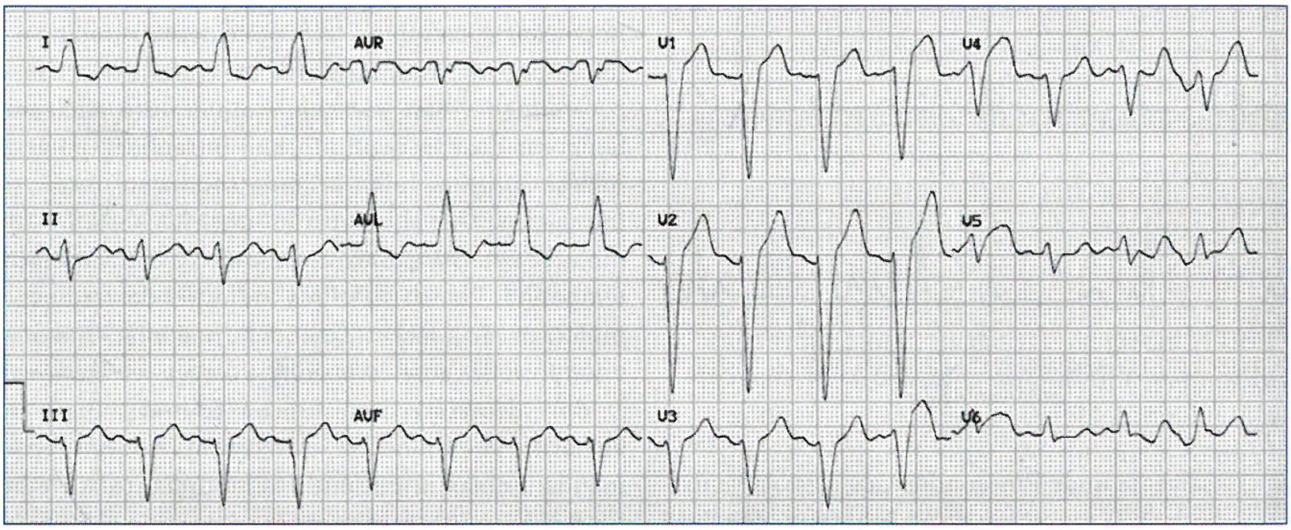


FIGURA 7. Tahicardie sinusală, frecvența cardiacă 105 bpm, axul QRS deviat la stânga, bloc de ramură stângă (QRS >120 ms, DI, aVL, V5-V6 complexul QRS este predominant pozitiv).

cu adaptarea frecvenței. Dacă pacientul asociază insuficiență ventriculară stângă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng sub 40% și se anticipează un procent crescut de cardiostimulare, terapia de resincronizare poate fi luată în considerare de primă intenție.

Tulburările de conducere intraventriculară

Sunt tulburări de conducere localizate distal de bifurcația fasciculului His. De obicei, au semnificația unei cardiopatii de fond căreia îi agravează prognosticul. Există și cazuri în care aceste tulburări de conducere apar pe un cord structural normal, dar întotdeauna trebuie exclusă o suferință cardiacă asociată. Pe baza ECG standard se individualizează următoarele entități cu semnificație clinică distinctă:

a) Blocul de ramură dreaptă (BRD): durata complexului QRS >120 ms; în derivațiile V1-V2, complexul QRS este predominant pozitiv (rsr', rsR', uneori R monofazică, crestată), iar în derivațiile DI și V6, durata undei S >40 ms sau mai mare decât durata undei R[9].

b) Blocul de ramură stângă (BRS): durata complexului QRS >120 ms; în derivațiile DI, aVL, V5-V6, complexul QRS este predominant pozitiv (de regulă R largă și crestată, uneori RS) iar unda Q este absentă în DI, V5-V6; când apare, are de obicei semnificația de cicatrice miocardică septală[9].

c) Hemiblocul anterior stâng (blocul fascicular anterior-superior): axul electric al complexului QRS este situat între –45 și –90 de grade, iar durata complexului QRS este <120 ms, cu complexul QRS predominant negativ în DII, DIII, qR în aVL[4].

d) Hemiblocul posterior stâng (blocul fascicular posterior-inferior): axul electric al complexului QRS între 90 și 180 de grade, durata complexului QRS <120 ms, rS în DI și aVL, qR în DII și aVF[4].

e) Blocurile bifasciculare: sunt reprezentate de asocierea blocului de ramură dreaptă (BRD) cu hemiblocul antero-superior stâng (HBAS) sau cu hemiblocul postero-inferior stâng (HBPI).

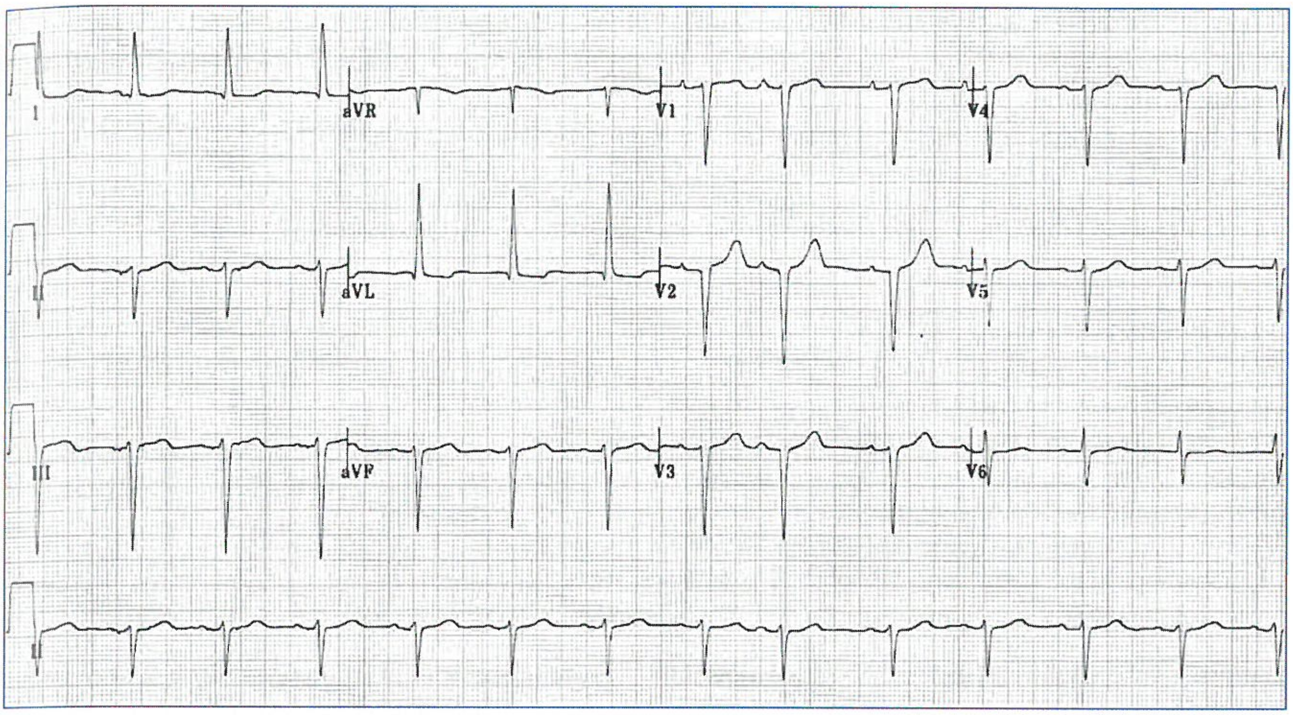


FIGURA 8. Ritm sinusal, frecvența cardiacă 75 bpm, axul QRS deviat la stânga, hemibloc anterior stâng (HBAS).

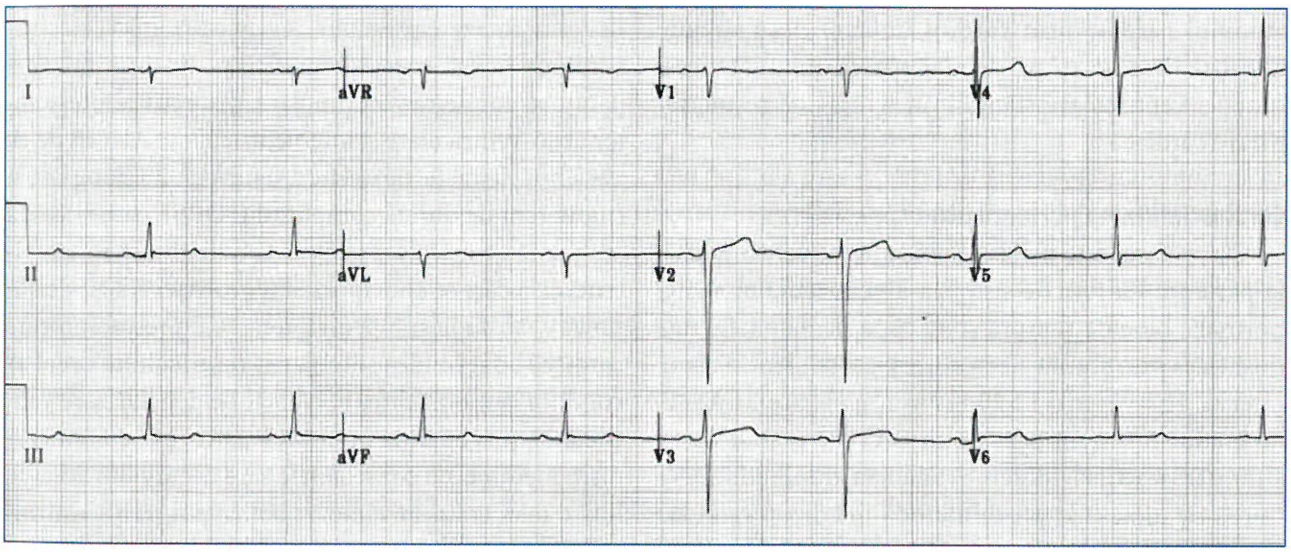


FIGURA 9. Bradicardie sinusală, frecvența cardiacă 50 bpm, axul QRS deviat la dreapta, hemibloc posterior stâng (HBPS).

f) Blocul trifascicular: se referă la situația în care două fascicule sunt blocate, iar de-a lungul celui de-al treilea conducerea este întârziată (BAV de gradul I + BRS sau BAV de gradul I + bloc bifascicular). Pentru diagnosticul de bloc trifascicular este necesară documentarea sediului infranodal al alungirii intervalului PR.

g) Blocul de ramură alternant: este o variantă de bloc trifascicular și constă în înregistrarea la intervale de timp variabile (de regulă pe parcursul aceleiași zile) a unor perioade de BRS alternant cu BRD și uneori cu conducere intraventriculară normală. Prezintă risc crescut de BAV complet, sincopă și chiar moarte subită. Aceeași semnificație o are blocul bifascicular alternant (BRD și HBAS alternând cu BRD și HBPI).

h) Tulburările de conducere intraventriculară nespecifice: complexul QRS este lărgit (>120 ms), dar nu îndeplinește criteriile pentru niciuna din situațiile de mai sus. Apare de regulă în insuficiența cardiacă sau în cadrul cardiomiopatiilor. Prelungirea duratei complexului QRS se asociază cu creșterea mortalității, în special a celei de cauză aritmică[10].

Recomandări de cardiostimulare în prezența blocurilor de ramură

Tulburările de conducere intraventriculară au importanță practică prin potențialul evolutiv spre BAV complet sau BAV de grad înalt, cu risc de sincopă ori moarte subită prin asistolie. În plus, având în vedere că frecvent apar pe fondul unei cardiopatii structurale (în stadiul de insuficiență cardiacă), acestea sunt un factor de înrăutățire a prognosticului, prin

TABELUL 9. Indicațiile terapiei de resincronizare cardiacă[11]

Recomandarea	Clasa
Pacienți în ritm sinusal	
BRS, QRS >150 ms, FEVS <35%, pacienți simptomatici, sub tratament medicamentos optim.	I
BRS, QRS = 130-149 ms, FEVS <35%, pacienți simptomatici, sub tratament medicamentos optim.	I
Non-BRS, QRS >150 ms, FEVS<35%, pacienți simptomatici, sub tratament medicamentos optim.	IIa
Non-BRS, QRS 130-140 ms, FEVS < 35%, pacienți simptomatici, sub tratament medicamentos optim.	
QRS <130 ms.	IIb
	III
Pacienți cu fibrilație atrială	
QRS >130 ms, FEVS <35%, clasa funcțională NYHA III-IV, dacă se asigură un procent crescut de stimulare biventriculară (prin metode farmacologice ori ablația nodului AV) sau se anticipează conversia la RS.	IIa
Pacienți cu bradiaritmii asociate și indicație de cardiostimulare	
Pacienții cu FEVS <40%, indiferent de simptome, care necesită cardiostimulare permanentă (inclusiv cei cu fibrilație atrială permanentă) și la care se anticipează un procent crescut de stimulare a ventriculului drept.	I
Pacienții cu FEVS <40% care ulterior implantării de stimulator convențional sau defibrilator prezintă agravarea insuficienței cardiace și un procent crescut de stimulare a ventriculului drept.	IIb

FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; BRS, bloc de ramură stângă; NYHA, New York Heart Association.

agravarea disfuncției ventriculare și creșterea riscului de moarte aritmică. De aceea, recomandările de cardiostimulare la pacienții cu tulburări de conducere intraventriculară vizează, pe de-o parte, menținerea ritmului cardiac prin cardiostimulare permanentă anti-bradicardie și, pe de altă parte, îmbunătățirea funcției ventriculare stângi prin terapie de resincronizare cardiacă.

Cardiostimularea permanentă

De preferat este un sistem bicameral, este indicată la pacienții cu funcție sistolică a ventriculului stâng normală, bloc de ramură și sincopă nedocumentată, doar dacă prin studiu electrofiziologic se identifică un interval His-ventricul >70 ms sau se induce un BAV de gradul II infranodal sau un BAV de gradul III la stimularea atrială incrementală sau după administrarea de ajmalină, procainamidă ori dizopiramidă. În absența acestor rezultate, deși nu poate fi exclusă o tulburare de conducere atrioventriculară, ghidul Societății Europene de Cardiologie recomandă monitorizarea de lungă durată (*loop recorder*), indicația de cardiostimulare imediată fiind de clasa IIb.

Terapia de resincronizare cardiacă

La pacienții cu disfuncție sistolică moderat-severă (fracția de ejecție a ventriculului stâng <35%) și tulburări de conducere intraventriculară vizează, prin stimulare atrio-biventriculară, restabilirea sincronismului de contracție intraventriculară, interventriculară și atrio-ventriculară. Astfel, este necesară poziționarea electrozilor de stimulare la nivelul atriului drept, venticulului drept și pe peretele postero-lateral al ventriculului stâng, printr-o venă tributară sinusului coronar. Dincolo de ameliorarea parametrilor hemodinamici prin creșterea fracției de ejecție și ameliorarea regurgitării mitrale funcționale, s-a dovedit că ea îmbunătățește atât supraviețuirea, cât și calitatea vieții acestor pacienți[11], atunci când este asociată tratamentului medicamentos optim. Urmărirea pacienților cu terapie de resincronizare presupune evaluarea clinică, electrocardiografică și ecocardiografică pentru optimizarea parametrilor de cardiostimulare, respectiv a intervalelor atrio-ventriculare și interventriculare. Alături de ei, pacienții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng <40% (indiferent de durata complexului QRS), care necesită stimulare ventriculară pentru o bradiaritmie concomitentă și la care se anticipează un procent crescut de stimulare, au indicație pentru terapie de resincronizare cardiacă[5], dat fiindcă stimularea ventriculului drept ar conduce la modificarea secvenței de depolarizare ventriculară și la apariția unui BRS „iatrogen" cu asincronism mecanic, cu consecințele care decurg din aceasta, într-o manieră asemănătoare bolnavilor cu BRS intrinsec (Tabelul 9)[11].

Cardiostimularea temporară

Cardiostimularea temporară se utilizează în următoarele situații (Tabelul 10):

- Restabilirea de urgență a frecvenței cardiace când pacientul prezintă simptome severe și bradiaritmia nu se ameliorează după medicația administrată. Cardiostimularea temporară este menținută până la dispariția factorului care a precipitat bradicardia (dacă acesta este reversibil) sau până când bolnavul ajunge într-un centru de cardiostimulare permanent.
- Profilactic: intra- și postoperator precoce (chirurgie cardiacă și non-cardiacă) sau în cursul unor intervenții cu risc de a precipita bradiaritmii.
- Anti(tahi)aritmic: pentru terminarea unor tahiaritmii sau supresia unor tahicardii ventriculare

TABELUL 10. Recomandări pentru cardiostimularea temporară (modificat după[12])

A. În faza acută a infarctului miocardic	**Clasa**
Asistolie	I
Bradicardie sau BAV de gradul II tip 1 simptomatice (cu hipotensiune), care nu răspund la atropină	I
Bloc de ramură alternant	I
Bloc bifascicular nou-instalat (sau cu debut neprecizat) cu BAV de gradul I	I
BAV de gradul II tip 2	I
Bloc bifascicular nou-instalat sau cu debut neprecizat	IIa
BRD cu BAV de gradul I	IIa
BRS nou-instalat sau cu debut neprecizat	IIa
TV recurentă (pentru supresie prin stimulare atrială *overdrive*)	IIa
Pauze sinusale (>3 s) recurente, care nu răspund la atropină	IIa
Bloc bifascicular cu debut neprecizat	IIb
BRD nou-instalat sau cu debut neprecizat	IIb
B. Alte condiții decât infarctul miocardic acut	
Bloc AV de gradul II sau III cu alterare hemodinamică sau cu sincopă în repaus	
C. Profilactic	
Cateterism Swan-Ganz sau biopsie endomiocardică la pacienți cu BRS cunoscut	
Cardioversie, în context de boală de nod sinusal	
Bloc de ramură sau BAV nou-instalat în context de endocardită infecțioasă (în special cea cu localizare la nivelul valvei aortice)	
Perioperator (chirurgie non-cardiacă), la pacienții cu bloc bifascicular și istoric de sincopă	
Perioperator (chirurgie cardiacă)	
D. Tratamentul și supresia tahiaritmiilor	
Pacing antitahicardic pentru oprirea unor tahicardii ventriculare sau supraventriculare recurente	
Supresia tahicardiilor dependente de bradicardie (torsada vârfurilor)	

BAV, bloc atrio-ventricular; TV, tahicardie ventriculară; BRD, bloc de ramură dreaptă; BRS, bloc de ramură stângă.

dependente de bradicardie (torsada vârfurilor în sindromul de QT lung).

Aspecte tehnice ale stimulării cardiace

Selecția modului de stimulare urmărește obținerea unei secvențe de activare cardiacă care să optimizeze hemodinamica. Pentru codificarea și identificarea modului de funcționare a stimulatorului cardiac este folosit un sistem de codificare cu 5 poziții, rezultat prin revizuirea vechii clasificări pentru adaptarea procesului tehnologic.[13]

Prima literă stabilește camera care este stimulată: poate fi A (atriu), V (ventricul), D (dual) sau O (nu stimulează).

A doua literă stabilește camera în care se detectează activitatea electrică: poate fi A, V, D sau O (nu detectează activitatea electrică intrinsecă, aparatul funcționează în mod asincron).

A treia literă stabilește tipul de răspuns la activitatea electrică intrinsecă: poate fi I (inhibat, dacă aparatul detectează un semnal electric intrinsec, nu stimulează), T (triggered, detectarea unui semnal electric intrinsec determină generarea unui impuls electric) sau D (dual).

A patra literă arată adaptarea la efort: poate fi R (rate adaptive) sau O (când această funcție este dezactivată; de cele mai multe ori, absența acestei funcții este marcată prin absența oricărei litere în această poziție). Adaptarea frecvenței de stimulare la efort este posibilă prin prezența la nivelul aparatului a unor senzori specifici, cel mai frecvent un accelerometru, care atunci când este activat determină creșterea frecvenței de stimulare într-o manieră stabilită de cel care face programarea aparatului.

A cincea literă menționează stimularea de tip *multisite* (A,V, D sau O).

Modul AAI/AAIR (stimulează atriul, detectează atriul, este inhibat de activitatea electrică atrială detectată) poate fi folosit la pacienții cu disfuncție de nod sinusal care au conducere atrio-ventriculară intactă. Dacă pacientul are doar bradicardie sinusală simptomatică, modul AAI poate fi suficient, dar dacă asociază insuficiență cronotropă, activarea funcției de adaptare a frecvenței la efort este necesară.

Modul VVI/VVIR (stimulează ventriculul, detectează ventriculul, este inhibat de activtatea electrică ventriculară detectată) este indicat în prezent la pacienții cu fibrilație atrială cu frecvență ventriculară lentă. La un pacientul în ritm sinusal, acest mod de programare poate determina, prin asincronism atrio-ventricular, apariția sindromului de pacemaker.

Modul DDD/DDDR este indicat la pacienții cu tulburări de conducere atrio-ventriculară pentru obținerea unei stimulări cât mai fiziologică posibil. Astfel, în cazul bradicardiei sinusale, aparatul va genera impulsuri la nivel atrial și ventricular, iar în cazul blocului atrio-ventricular va genera impulsuri ventriculare corelate cu depolarizările atriale proprii. Este modul de stimulare cel mai folosit în prezent. Stimularea biventriculară este codificată cu a cincea literă, V (de exemplu, DDDRV).

Moduri asincrone (AOO, VOO, DOO) se pot obține în absența programatorului, prin plasarea unui magnet la nivelul aparatului. Astfel, aparatul va genera impulsuri la frecvența prestabilită, fără a detecta activitatea electrică intrinsecă. Acest mod este util în cazul apariției unor aritmii induse de cardiostimulare sau temporar, în cazul intervențiilor chirurgicale în care se folosește electrocauterul.

Bibliografie

1. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, et al. Kumar şi Clark, Medicină clinică, ediția a 10-a. Editura Hipocrate, 2021, p. 1052.
2. Kappenberger L, Linde C, Toff WD. Bradycardia. În: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Blackwell Publishing. 2006: 807-831.
3. Pugazhendi V, Ellenbogen KA.Bradyarrhytmias. În: Fuster V, Herrington RA, Narula J, Zubin JE, Hurst H. The Heart. 14th Edition, New York: McGraw-Hill Inc. 2017(2): 2006-2028.
4. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Clinical Arrhytmology and Electrophysiology. A companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier. 2019: 238-251.
5. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the Euroean Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhytm Association (ECHRA). *Eur Heart J.* 2013; 34(29):2281-2329.
6. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 128(8): 873-934.
7. Balady GJ, Morise AP. Exercise electrocardiographic testing. În Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 11th Edition. Elsevier. 2019.
8. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2015; 95:100-47.
9. Katritsis D, Camm AJ, Gersh BJ. Atrio-ventricular and intraventricular block. În: Katritsis D, Camm AJ, Gersh BJ. Clinical Cardiology: Current Practice Guidelines: Update Edition. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press, 2016:717-738.
10. Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JT, et al. Intraventricular conduction delay in a standard 12-lead electrocardiogram as a predictor of mortality in the general population. *Circ Arrythm Electrophysiol.* 2011;4(5):704-10.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatement of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatement of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart.* 2016;37(27): 2129-2200.
12. John MR. Indications for permanent and temporary cardiac pacing. În: Ellenbogen K.A., Kaszala K. (eds). Cardiac Pacing and ICDs. 6th Edition. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd 2014: 1-33.
13. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for anntibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25(2):260-264.

Capitolul 17
Cardiomiopatiile. Miocarditele

Cristina Andreea Adam, Dragoş Marcu, Florin Mitu

Definiţie

Cardiomiopatiile sunt un grup de afecţiuni miocardice primare care au drept element comun o serie de anomalii structurale şi funcţionale ale muşchiului cardiac, fără a asocia însă afectare coronariană, hipertensiune arterială, valvulopatii sau patologii cardiace congenitale ce ar putea reprezenta substratul anomaliilor identificate[1,2].

Clasificare

De-a lungul timpului au fost propuse mai multe modele de clasificare a cardiomiopatiilor, în prezent fiind utilizată pe scară largă clasificarea MOGE(S)[3] [M – fenotipul morfofuncţional, O – afectarea de organ, G – modelul de moştenire familială sau genetică, E – etiologia, S – statusul funcţional evaluat prin clasificarea *American Heart Association* (AHA) în 4 stadii[4] sau prin cea propusă de către *New York Heart Association* (NYHA) tot în 4 clase[5]]. Acest mod de sistematizare permite caracterizarea extensivă a cardiomiopatiilor, prin coroborarea aspectelor morfofuncţionale, fenotipice, afectării organelor extracardiace, parametrilor clinici sau datelor genetice[6].

O altă clasificare, mult mai uşor de aplicat în practica de zi cu zi, este cea propusă în 2008 de Societatea Europeană de Cardiologie, care identifică cinci fenotipuri morfologice şi funcţionale, fiecare, la rândul lui, divizat în forme familiale sau non-familiale şi ulterior în entităţi distincte, în funcţie de identificarea defectului genetic sau a mecanismelor fiziopatologice implicate. Această clasificare generală cuprinde cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, cardiomiopatia restrictivă şi formele neclasificate (printre care se numără non-compactarea ventriculului stâng izolată sau cardiomiopatia Takotsubo)[2,7].

CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Definiţie

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) se defineşte prin prezenţa dilatării ventriculului stâng (VS) (izolată sau biventriculară), la care se asociază disfuncţia sistolică severă a VS, în lipsa supraîncărcării de presiune sau volum ori a afectării coronariene, care ar putea justifica disfuncţia sistolică globală[2].

Pentru înţelegerea mai bună a bolii este necesară clarificarea termenilor care intră în alcătuirea definiţiei, disfuncţia sistolică şi dilatarea VS. Astfel, disfuncţia sistolică reprezintă evidenţierea unei fracţii de ejecţie a VS anormale prin intermediul a două metode de investigaţie imagistică distincte (recomandate fiind ecocardiografia sau rezonanţa magnetică) ori prin aceeaşi metodă imagistică, însă la două examinări diferite. Dilatarea VS se defineşte ca un volum sau un diametru telediastolic al VS mai mare decât dublul deviaţiei standard, apreciată cu ajutorul nomogramelor (suprafaţa corporală–vârstă sau suprafaţa corporală–gen)[8,9].

Definirea formelor familiale de CMD are la bază mai multe criterii de diagnostic, majore şi minore (Fig. 1), care permit aprecierea prezenţei diagnosticului ca fiind certă (sunt prezente criteriile de diagnostic ale CMD sau ale cardiomiopatiei non-dilatative hipokinetice), probabilă (un criteriu major şi un criteriu minor *sau* un criteriu major şi purtător al aceleiaşi mutaţii genetice ca un alt membru al familiei) ori posibilă (două criterii minore *sau* un criteriu minor şi purtător al aceleiaşi mutaţii genetice ca un alt membru al familiei *sau* un criteriu major în lipsa celor minore ori a datelor genetice). CMD familială se defineşte prin prezenţa criteriilor de diagnostic cert la unul sau mai mulţi membri ai familiei (rude de gradul I sau II) sau dacă există o rudă de gradul I cu moarte subită (sub 50 de ani) la care prin autopsie se decelează CMD[10-12].

Criterii de diagnostic pentru CMD la rudele de gradul I ale pacienților cu CMD

Criterii majore

- 50% ≥ fracția de ejecție a VS >45%
- volumul și diametrul telediastolic al VS > 2x deviația standard a nomogramelor

Criterii minore

- BRS complet sau bloc AV de grad înalt
- Aritmii ventriculare neexplicate (mai mult de 100 ESV/oră sau TV nesusținută, cel puțin 3 bătăi la o FC > 120 bpm)
- Tulburări de contractilitate VS în lipsa tulburărilor de conducere intraventriculară
- Captare tardivă a gadoliniului (non-ischemic) – RM cardiac
- Inflamație, necroză, fibroză (non-ischemice) – biopsia endomiocardică
- Anticorpi anticardiaci specifici

FIGURA 1. Criteriile de diagnostic al CMD pentru rudele de gradul I ale pacienților cu CMD (adaptat după[11]). BRS, bloc de ramură stângă; AV, atrio-ventricular; ESV, extrasistole ventriculare; TV, tahicardie ventriculară; FC, frecvența cardiacă; VS, ventriculul stâng; RM, rezonanță magnetică

Date epidemiologice

Aprecierea corectă a datelor epidemiologice ale CMD este dificil de realizat, având în vedere variabilitatea mare a vârstei pacienților, precum și lipsa unei conexiuni de gen sau etnie. Înțelegerea etiopatogeniei CMD, precum și diversificarea metodelor de diagnostic, au determinat creșterea prevalenței cardiomiopatiilor cu peste 25% în ultimul deceniu, la nivel mondial fiind diagnosticați aproximativ 2,5 milioane de pacienți[13,14]. Prevalența cazurilor de CMD idiopatică este de aproximativ 1:2 500[15]. CMD este mai frecvent asociată genului masculin. Riscul de apariție a insuficienței cardiace (IC) congestive este cu 30% mai mare în cazurile de CMD apărute la rasa neagră. Rasa neagră influențează și rata de mortalitate, care este de 1,2-1,5 ori mai mare comparativ cu cea de la caucazieni[16,17]. Incidența CMD este de 5-7 cazuri la 100 000 persoane/an[8,18]. Cazurile de CMD apărute în copilărie afectează în principal băieții (raportul fete/băieți 1:1,5). Incidența cazurilor de CMD în copilărie este de asemenea mai mare la rasa neagră comparativ cu cea caucaziană, precum și la sugari față de copiii cu vârsta de peste 1 an[2,19]. 66% dintre cazurile de CMD care apar la copii sunt idiopatice, incidența la această categorie de vârstă fiind de 0,57 la 100 000 persoane/an[20].

Etiopatogenie

Etiopatogenia CMD este una complexă, fiind implicați diverși factori patogenici, precum cei infecțioși, autoimuni, toxici (alcool, medicamente), nutriționali (deficitul de tiamină) sau endocrini. Factorul genetic este responsabil de apariția a aproximativ 30-40% din cazurile de CMD, genele implicate codând două categorii principale de proteine, sarcomerice și citoscheletice. Până la 25% din cazurile genetice sunt determinate de mutații la nivelul titinei[21]. În cazurile cu CMD familială, principala cale de transmitere a defectului genetic este cea autozomal-dominantă, într-un procentaj mai mic fiind raportate și cazuri cu transmitere X-linkată, autozomal recesivă sau mitocondrială[14,22,23].

Factorii infecțioși sunt responsabili de producerea miocarditelor, predominant de etiologie virală, la care afectarea miocardică determină apariția unui status proinflamator cronic care, în timp, determină remodelarea VS și, într-un stadiu final, disfuncția acestuia. Pe lângă etiologia virală, au fost raportate și cazuri de miocardită bacteriană, fungică sau secundare infecției cu diverși paraziți, ricketsii sau spirochete[9,24]. Mecanismele autoimune implicate în apariția CMD au fost demonstrate în variate modele etiopatogenice, fiind formulate mai multe ipoteze, precum similitudinea antigenică între proteinele virale și antigenele miocardice care determină un răspuns autoimun specific organului sau inducerea de către antigenele virale a expresiei complexului major de histocompatibilitate de clasa II la nivel cardiac, cu activarea secundară a imunității specifice organului[2,25,26].

Apoptoza, disfuncția mitocondrială, afectarea canalelor ionice, prezența unor tahiaritmii cronice sau a unor procese infiltrative, precum și tulburările electrolitice sau afectarea metabolică din bolile de depozitare sunt potențiale mecanisme implicate în apariția CMD. Stresul parietal și activarea neuroendocrină induc în timp remodelarea arhitecturii miocardice, cu hipertrofia miocitelor și modificarea matricei interstițiale atât din punct de vedere structural, cât și funcțional. Evoluția pe termen lung

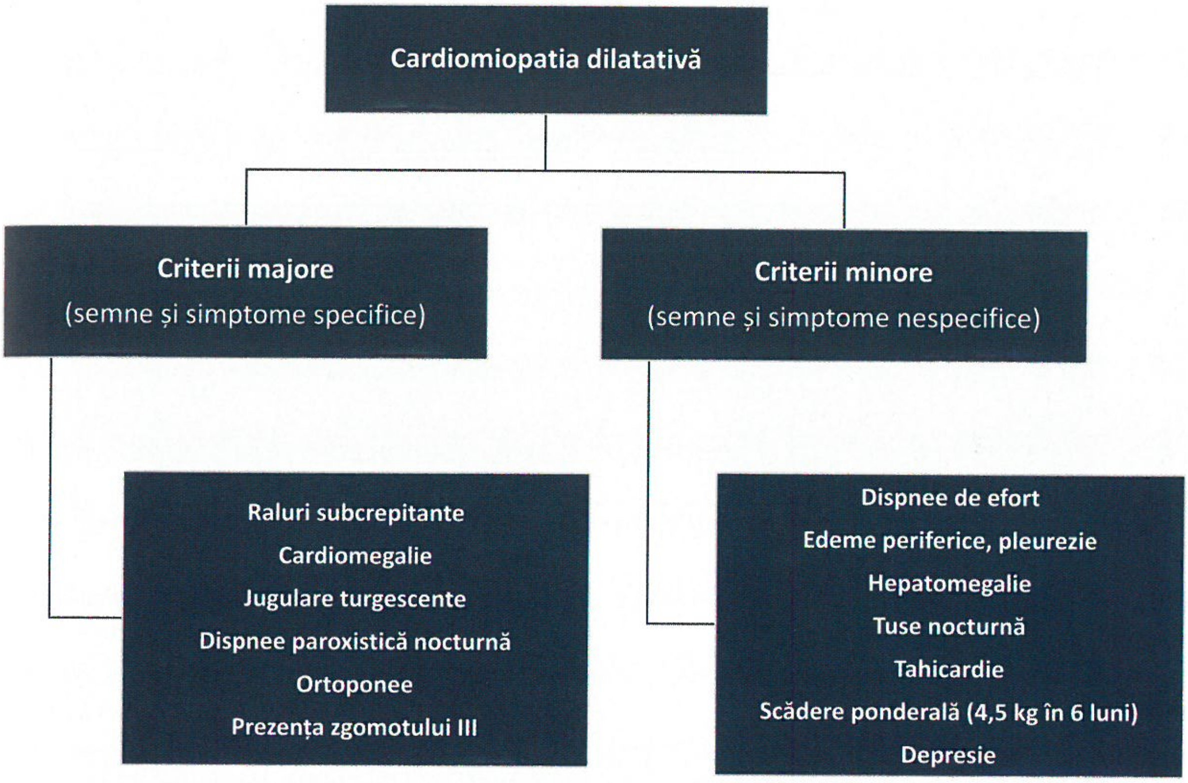

Cardiomiopatia dilatativă
Criterii majore
(semne și simptome specifice)
Criterii minore
(semne și simptome nespecifice)
Raluri subcrepitante
Cardiomegalie
Jugulare turgescente
Dispnee paroxistică nocturnă
Ortoponee
Prezența zgomotului III
Dispnee de efort
Edeme periferice, pleurezie
Hepatomegalie
Tuse nocturnă
Tahicardie
Scădere ponderală (4,5 kg în 6 luni)
Depresie

FIGURA 2. Tabloul clinic al pacienților cu CMD (adaptat după[30])

este una negativă, apoptoza determinând reducerea numărului de miocite viabile sub acțiunea unor factori diverşi precum catecolaminele, speciile reactive de oxigen, stresul parietal sau citokinele inflamatorii. Perturbarea metabolismului calciului determină apariția disfuncției sistolice și diastolice prin scăderea activității Ca^{2+}-ATP-azei, responsabilă de scăderea eliberării și preluării acestui ion.

Din punct de vedere fiziopatologic, diminuarea forței contractile a VS, scăderea debitului cardiac sau creșterea presiunii telediastolice a VS determină în timp atât apariția disfuncției sistolice, cât și a celei diastolice[2,27].

Tabloul clinic

Tabloul clinic al pacienților cu CMD variază în funcție de severitatea patologiei, în stadiile incipiente aceștia fiind puțin simptomatici, independenți din punct de vedere funcțional. Datele din literatura de specialitate evidențiază faptul că, analizând comparativ tabloul clinic al pacienților cu diverse cardiomiopatii, cei cu CMD au o capacitate de efort superioară în stadiile incipiente. Cele mai frecvente simptome sunt cele asociate IC cronice congestive, reprezentate predominant de dispnee, fatigabilitate sau edeme periferice. Durerea toracică anterioară (prin afectare coronariană sau secundară emboliei pulmonare) ori palpitațiile (în cazul asocierii unor tahiaritmii supraventriculare, precum fibrilația atrială, sau ventriculare) completează lista acuzelor. În evoluție, apariția hepatomegaliei sau a edemului la nivel interstițial determină prezența durerilor abdominale ori a anorexiei, simptome asociate cu stadiile avansate de evoluție[28,29].

Examenul fizic scoate în evidență o serie de aspecte, precum prezența zgomotelor cardiace III și IV, cu apariția galopului, a ralurilor subcrepitante, a tahicardiei, edemelor gambiere, hepatomegaliei și jugularelor turgescente. Prezența regurgitării mitrale sau tricuspidiene se traduce prin auscultarea unor sufluri sistolice caracteristice. Plecând de la datele prezentate în studiul Framingham, au fost individualizate două categorii de semne și simptome, specifice și nespecifice[30] (Fig. 2).

Pe lângă semnele generale prezentate anterior, examenul clinic poate pune în evidență și prezența unor elemente particulare, care orientează clinicianul din punct de vedere etiologic, precum deficitul intelectual (asociat patologiilor mitocondriale, distrofinopatiilor sau distrofiei miotonice), surditatea neuro-senzorială (întâlnită în bolile mitocondriale), tulburările vizuale din distrofia miotonică de tip 2, slăbiciunea musculară (distrofinopatii, laminopatii, distonia miotonică), ptoza palpebrală (boli mitocondriale), pigmentarea pielii (hemocromatoză) sau cheratodermia palmo-plantară (sindromul Carvajal)[2,30].

Investigații paraclinice

Prima evaluare a unui pacient cu indicii clinice de CMD este una extensivă, ce include o varietate de investigații paraclinice (biologice, imagistice și funcționale), cu scopul confirmării diagnosticului clinic,

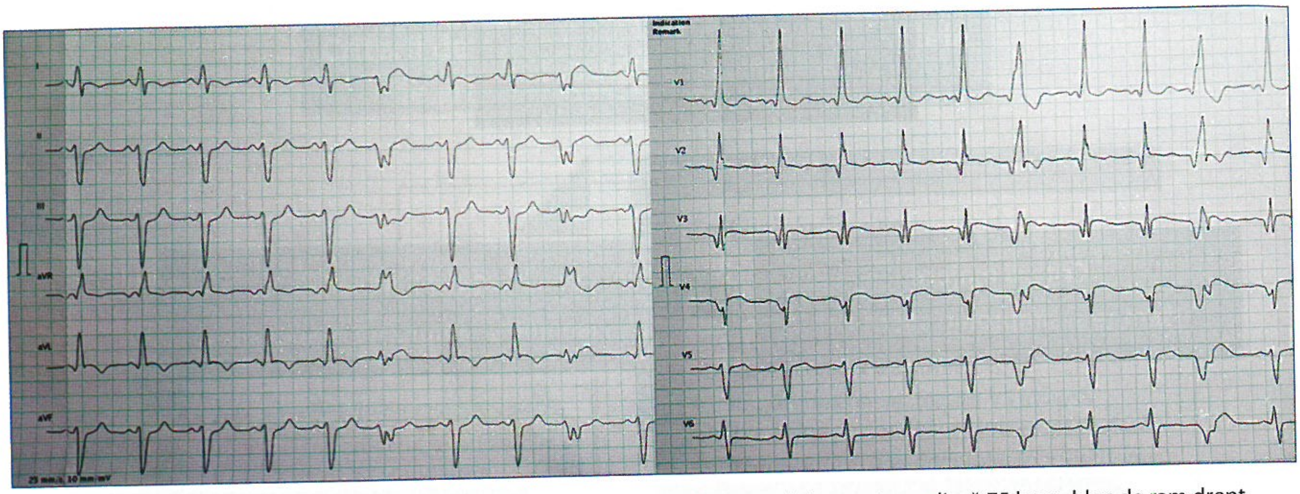


FIGURA 3. Electrocardiograma de repaus la un pacient cu CMD: ritm sinusal, frecvența cardiacă 75 bpm, bloc de ram drept, două extrasistole ventriculare cu morfologie de bloc de ramură dreaptă (imagine din colecția personală a autorilor).

identificării etiologiei, stratificării riscului și orientării terapiei.

Probele biologice

Se recomandă realizarea bilanțului complet (hemoleucogramă, biochimie – cu o atenție deosebită asupra funcției renale, ionogramei, dozării Ca^{2+}), atât la pacienții aflați la prima evaluare, cât și în dinamică, pentru evaluarea eficienței terapiei. Prezența disfuncției tiroidiene sau ridicarea suspiciunii de feocromocitom impun dozări specifice de profil. De asemenea, anumiți parametri biologici oferă indicii cu rol diagnostic, precum creatinkinaza (valori serice ridicate în patologiile neuromusculare), acidul lactic (acidoza lactică apare la pacienții cu boli mitocondriale), fierul, feritina și capacitatea de legare a transferinei (hemocromatoză) sau dozări autoimune[2,31].

Dozarea peptidelor natriuretice se realizează atât cu scop diagnostic, cât și în cursul evaluărilor ulterioare, pentru monitorizarea terapiei. Peptidul natriuretic de tip B (BNP) sau fragmentul N-terminal al BNP (NT-pro-BNP) sunt eliberați la nivel miocardic, secundar creșterii stresului parietal, iar valori ale acestora de peste 400 pg/ml și respectiv 2 000 pg/ml au valoare diagnostică și prognostică la pacienții cu IC[32,33].

Electrocardiograma

Electrocardiograma (ECG) evidențiază uneori aspecte sugestive pentru o etiologie particulară a CMD la un procentaj redus de pacienți. Laminopatiile sunt asociate tulburărilor de conducere atrio-ventriculară sau bolilor neuromusculare, iar evidențierea asocierii dintre microvoltaj, blocul de ramură dreaptă și inversiunea undei T sugerează prezența unei cardiomiopatii aritmogene biventriculare[2,30].

Frecvent, sunt prezente aspecte nespecifice asociate tabloului clinic, precum tahicardia sinusală sau fibrilația atrială. Modificările complexului QRS (progresia lentă a undei R), prezența tulburărilor de conducere intraventriculară sau a blocului de ramură stângă (BRS), tulburările de repolarizare sau modificările undei P (dilatarea atriului stâng) sunt aspecte obiectivate pe ECG de repaus a pacienților cu CMD (Fig. 3). Prezența fibrozei extensive asociate lipsei necrozei sau a leziunilor coronariene epicardice justifică identificarea undelor Q în derivațiile aferente teritoriului anterior[34-36].

Scăderea variabilității frecvenței cardiace, alungirea intervalului QT sau prezența episoadelor de tahicardie ventriculară nesusținută la monitorizarea Holter ECG timp de 24 de ore a pacienților cu disfuncție sistolică sunt factori predictori negativi asociați unui risc ridicat de deces în CMD[2].

Radiografia toracică

Radiografia toracică are rol diagnostic prin evidențierea cardiomegaliei, evaluând totodată și redistribuția circulației pulmonare, prezența edemului interstițial sau a revărsatelor pleurale, precum și dilatarea venei cave superioare sau a venei azygos[2,29,37,38].

Ecocardiografia

Ecocardiografia orientează diagnosticul prin definirea tipului de cardiomiopatie, oferă detalii cu rol prognostic, identifică alterările funcționale asociate și evaluează terapia. Dilatarea cavităților (preponderent a VS), disfuncția sistolică a VS [asociată sau nu celei a ventriculului drept (VD)], prezența contrastului spontan sau a trombusurilor intracavitare la nivelul VS și evidențierea regurgitărilor mitrală sau tricuspidiană funcționale sunt elemente ecocardiografice frecvente[29,30,40] (Fig. 4).

Evaluarea funcției sistolice a VS implică analiza contractilității globale și segmentare, calcularea dimensiunilor, a volumelor VS, a fracției de ejecție a acestuia, la care se adaugă o serie de elemente indirecte ale disfuncției VS, precum creșterea distanței E–sept interventricular (SIV), scăderea

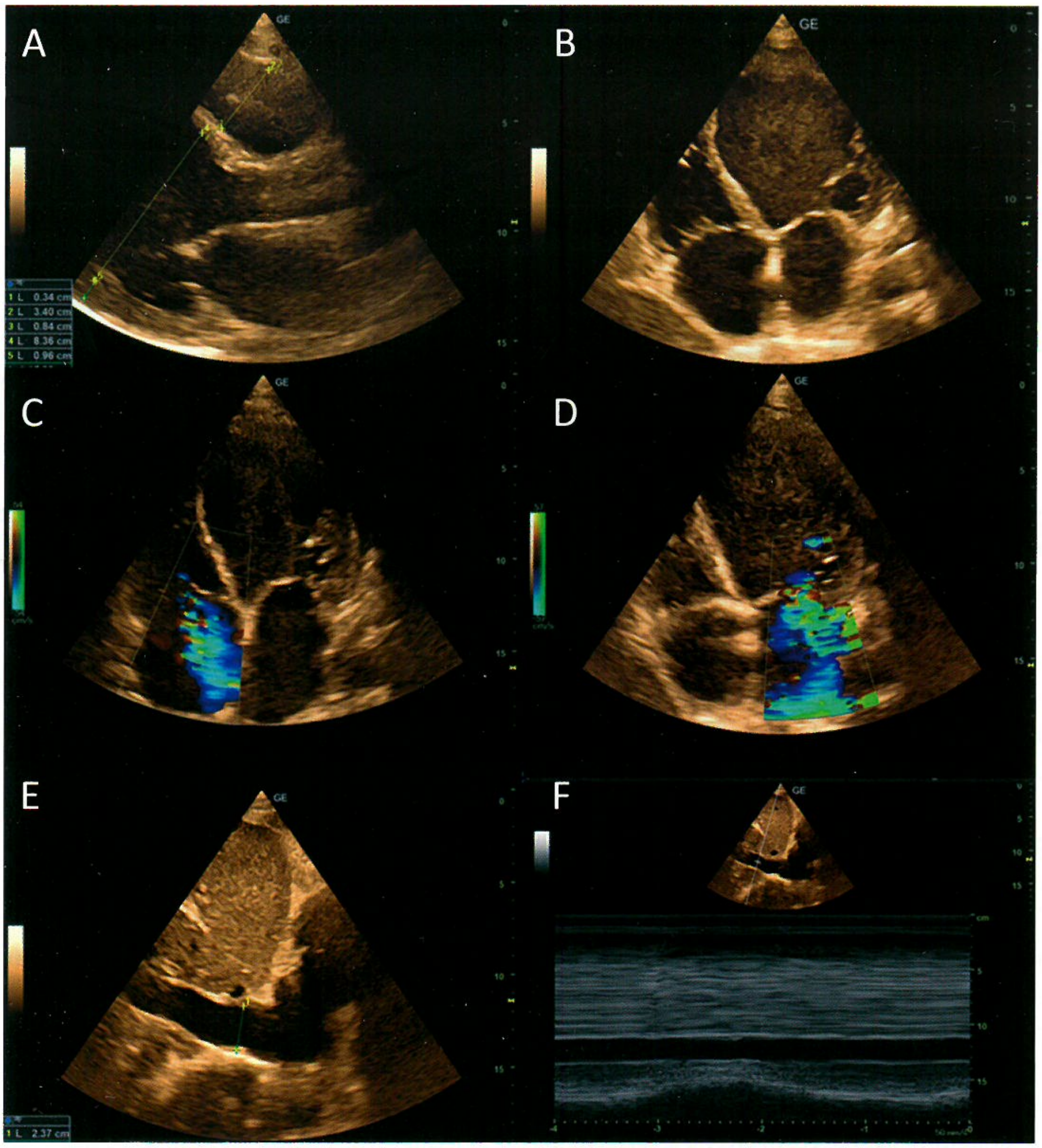


FIGURA 4. Ecocardiografie transtoracică; **A.** Secțiune parasteral ax lung: dilatarea VS și AS; **B.** Secțiune apical 4 camere: dilatare și contrast spontan la nivelul VS; **C.** Secțiune apical 4 camere, examinare Doppler color: regurgitare tricuspidiană moderată; **D.** Secțiune apical 4 camere, examinare Doppler color: regurgitrare mitrală severă; **E.** Secțiune subcostală: dilatare vena cavă inferioară; **F.** Secțiune subcostală, examinare mod M: dilatare vena cavă inferioară, lipsa colapsului inspirator (imagini din colecția personală a autorilor)

amplitudinii și duratei de deschidere a valvei mitrale sau aortice (semne de debit cardiac scăzut), reducerea dp/dt la nivelul amvelopei de regurgitare mitrală (sub 1 000 mm Hg/s semnifică disfuncție sistolică, sub 600 mm Hg/s – afectare severă, valoare de factor predictor negativ independent) sau creșterea indicelui de performanță miocardică (indicele Tei) peste 0,40[2].

Identificarea unui profil diastolic transmitral pseudonormal sau restrictiv, scăderea timpului de decelerare a undei E sub 130 ms și apariția incizurii B pe panta A-C de închidere a valvei mitrale la evaluarea în mod M sunt semne ecocardiografice cu rol prognostic negativ pentru funcția diastolică. Prezența unei presiuni medii în artera pulmonară de peste 40 mm Hg sau a hipertensiunii pulmonare, precum și evidențierea unor regurgitări funcționale semnificative modulează negativ prognosticul pacienților cu CMD. Ecocardiografia de stres este indicată pentru evaluarea rezervei contractile[39,41].

Imagistica prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică reprezintă „standardul de aur" în evaluarea fracției de ejecție a VS, a volumelor ventriculare, a masei miocardice sau a cineticii parietale. Informațiile furnizate au rol diagnostic și prognostic deopotrivă[40]. Prezența edemului miocardic orientează diagnosticul spre miocardită, iar captarea contrastului tardiv cu gadoliniu indică prezența și extinderea fibrozei, fiind totodată un parametru cu rol prognostic negativ privind riscul de deces sau de progresie spre stadii avansate.

Prezența depozitelor de fier este pusă în evidență în secvența T2. Informațiile morfo-funcționale oferite de IRM ajută la realizarea diagnosticului diferențial cu alte forme de cardiomiopatie, precum

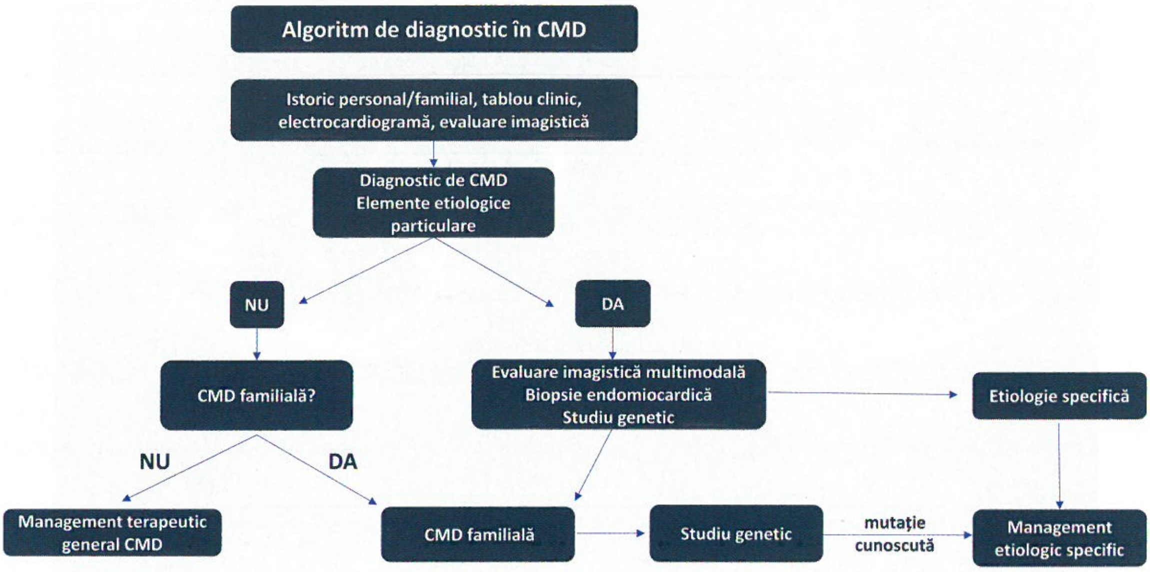

Algoritm de diagnostic în CMD
Istoric personal/familial, tablou clinic, electrocardiogramă, evaluare imagistică
Diagnostic de CMD Elemente etiologice particulare
NU
DA
CMD familială?
Evaluare imagistică multimodală Biopsie endomiocardică Studiu genetic
Etiologie specifică
NU
DA
Management terapeutic general CMD
CMD familială
Studiu genetic
mutație cunoscută
Management etiologic specific

FIGURA 5. Algoritmul de diagnostic pozitiv la pacienții cu CMD (adaptat după[2]). CMD: cardiomiopatie dilatativă

cardiomiopatia aritmogenă de VD, fibroelastoza endocardică, miocardita sau formele restrictive (amiloidoza, sarcoidoza)[22,42,43].

Coronarografia și cateterismul cardiac

Coronarografia este inclusă în bilanțul pacienților cu CMD, cu scopul excluderii etiologiei ischemice. Evaluarea CT coronariană este o alternativă la evaluarea minim invazivă, ambele fiind recomandate pacienților cu factori de risc cardiovascular asociați. Aprecierea debitului cardiac, a distensibilității și complianței vasculare, determinarea presiunilor de umplere, a presiunii capilare blocate, a presiunii în artera pulmonară, precum și a rezistenței pulmonare se realizează prin cateterism cardiac. Această investigație nu se recomandă uzual la orice pacient cu CMD, fiind indicată în special în cazurile de CMD avansată cu indicație de transplant cardiac[41,44].

Testarea de efort cardio-pulmonară

Această explorare funcțională nu se recomandă uzual la pacienții cu CMD, principalele avantaje fiind evaluarea statusului funcțional în timpul efortului fizic intens și a eficienței ventilatorii. Aceasta din urmă, alături de consumul maxim de oxigen (sub 11 ml/kg/min. are valoare predictivă negativă) sunt factori predictori negativi asociați mortalității în CMD[2,30].

Monitorizarea Holter ECG

Înregistrarea continuă a ECG timp de 24 sau 48 de ore este extrem de utilă în cazul pacienților simptomatici și asimptomatici deopotrivă, putând evidenția diverse tulburări de ritm (tahiaritmii supraventriculare, precum fibrilația atrială, ori ventriculare – tahicardie ventriculară susținută sau nesusținută) și de conducere (bloc atrio-ventricular de grad înalt)[2].

Biopsia miocardică

Hipertrofia cardiomiocitelor, creșterea volumului nucleilor și fibroza interstițială sunt elemente nespecifice identificate prin biopsia miocardică, la pacienții cu CMD. Utilitatea clinică a acestei investigații (în pofida riscurilor asociate invazivității metodei[45]) este demonstrată la pacienții cu miocardită limfocitară sau cu celule gigante, prin evidențierea unor particularități cu rol diagnostic, terapeutic și prognostic deopotrivă. De asemenea, biopsia miocardică poate identifica aspecte histopatologice sau imunopatologice la rudele asimptomatice ale pacienților cu CMD[46,47].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv al CMD se realizează cumulând datele provenite din anamneză (istoricul familial și personal), aspectele clinice și parametrii paraclinici obținuți prin efectuarea investigațiilor detaliate anterior. Au fost formulate o serie de recomandări privind algoritmul de diagnostic al CMD, cu aplicabilitate practică pentru clinician și implicații terapeutice sau prognostice (Fig. 5). Se recomandă excluderea etiologiei ischemice la pacienții tineri sau indiferent de vârstă, în contextul prezenței factorilor de risc cardiovascular. Bilanțul biologic inițial trebuie să includă, pe lângă hemoleucogramă, și un panel biochimic extins, incluzând creatinkinaza, feritina, fosfatemia, peptidele natriuretice și hormonii tiroidieni. Evaluarea imagistică multimodală joacă un rol esențial în CMD, însă rezonanța magnetică este cea mai adecvată metodă pentru caracterizarea miocardului. Se recomandă efectuarea biopsiei miocardice, pentru excluderea miocarditei sau a bolilor de depozit la pacienții la care celelalte explorări nu au permis formularea diagnosticului pozitiv[2].

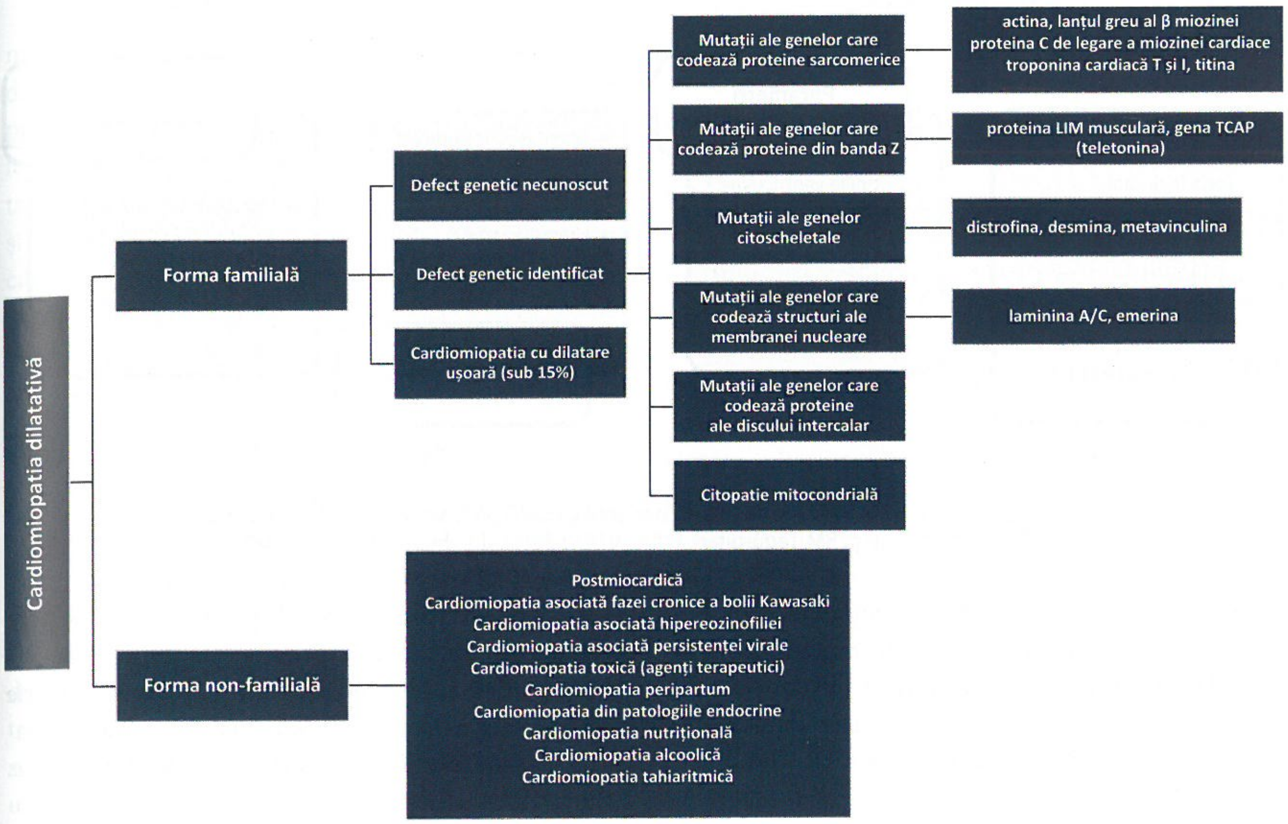

Cardiomiopatia dilatativă
Forma familială
Defect genetic necunoscut
Defect genetic identificat
Cardiomiopatia cu dilatare ușoară (sub 15%)
Mutații ale genelor care codează proteine sarcomerice
actina, lanțul greu al β miozinei proteina C de legare a miozinei cardiace troponina cardiacă T și I, titina
Mutații ale genelor care codează proteine din banda Z
proteina LIM musculară, gena TCAP (teletonina)
Mutații ale genelor citoscheletale
distrofina, desmina, metavinculina
Mutații ale genelor care codează structuri ale membranei nucleare
laminina A/C, emerina
Mutații ale genelor care codează proteine ale discului intercalar
Citopatie mitocondrială
Forma non-familială
Postmiocardică
Cardiomiopatia asociată fazei cronice a bolii Kawasaki
Cardiomiopatia asociată hipereozinofiliei
Cardiomiopatia asociată persistenței virale
Cardiomiopatia toxică (agenți terapeutici)
Cardiomiopatia peripartum
Cardiomiopatia din patologiile endocrine
Cardiomiopatia nutrițională
Cardiomiopatia alcoolică
Cardiomiopatia tahiaritmică

FIGURA 6. Clasificarea CMD (adaptat după[2]).

Având în vedere importanța componentei genetice, se indică studiul genetic în cazul formelor familiale de cardiomiopatie dilatativă sau a celor izolate, însă sugestive pentru o patologie genetică rară. Confirmarea diagnosticului de CMD la un membru al familiei impune screeningul electrocardiografic și ecocardiografic la rudele de gradul I ale acestuia[27].

Clasificarea bolii

CMD pot fi clasificate, prin raportarea la diverse sisteme, în[14,48]:

- Forme primare (în afecțiuni cardiace genetice dobândite sau mixte) sau secundare (patologii sistemice, infiltrative, substrat autoimun);
- Forme familiale sau non-familiale (Fig. 6).

În prezent, se consideră faptul că aproximativ 30% dintre toate cazurile de CMD nu au etiologia precizată, în pofida progresului tehnologiei și integrării în algoritmul de diagnostic al unor investigații imagistice avansate sau al testării genetice, aceste forme fiind denumite idiopatice. Pacienții purtători de mutații genetice sau cei cu anticorpi anti-proteine cardiace prezintă de multe ori o etapă preclinică, fără manifestări cardiace, urmând ca după un timp să se evidențieze anomalii cardiace minore (dilatarea izolată a VS) sau anomalii aritmice. Plecând de la această observație, s-a considerat necesară introducerea unei noi entități în familia cardiomiopatiilor și anume cardiomiopatia non-dilatativă hipokinetică, definită drept prezența disfuncției sistolice globale a VS sau biventriculare (fracția de ejecție a VS <45%), în absența dilatării, a suprasarcinii de presiune sau volum, precum și a afectării coronariene[2].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al CMD se realizează cu celelalte tipuri de cardiomiopatii (hipertrofică și restrictivă), la care se adaugă sindroamele coronariene acute, tamponada cardiacă, miocardita, pericardita acută sau afectarea cardiacă toxică[2,27].

Tratament

Managementul terapeutic al pacienților cu CMD respectă indicațiile ghidurilor clinice pentru pacienții cu IC[5], indiferent de etiologie sau de prezența unor cauze specifice (agenți terapeutici cu rol antiinflamator, antiviral sau imunomodulator).

Terapia medicamentoasă

Tratamentul medicamentos al pacienților cu CMD include administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantelor receptorilor pentru angiotensină, alături de beta-blocante, antialdosteronice sau diuretice. În situații particulare,

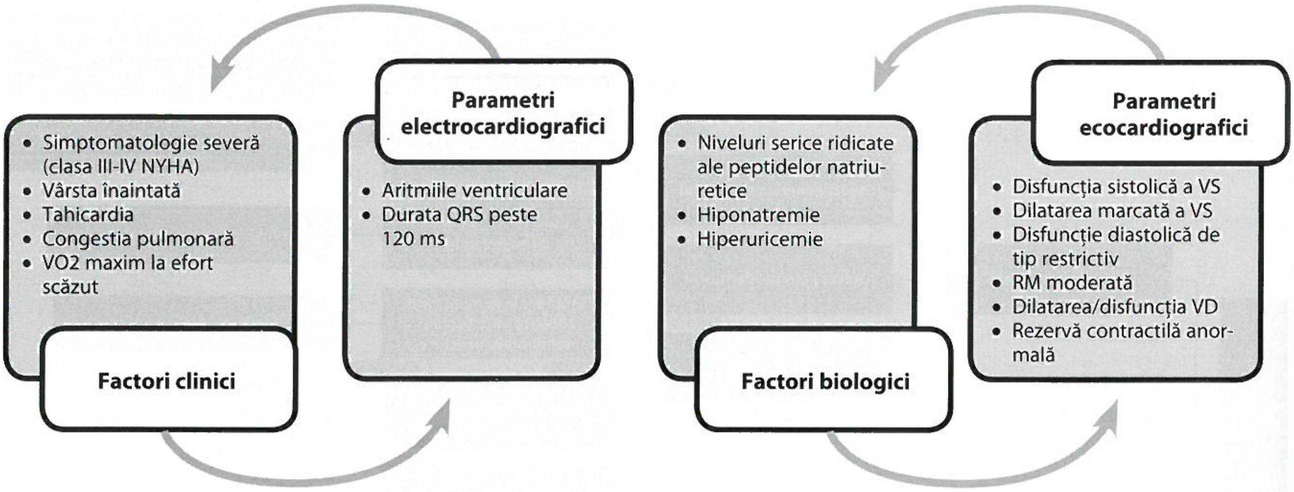

Simptomatologie severă (clasa III-IV NYHA)
Vârsta înaintată
Tahicardia
Congestia pulmonară
VO2 maxim la efort scăzut
Factori clinici
Parametri electrocardiografici
Aritmiile ventriculare
Durata QRS peste 120 ms
Niveluri serice ridicate ale peptidelor natriuretice
Hiponatremie
Hiperuricemie
Factori biologici
Parametri ecocardiografici
Disfuncția sistolică a VS
Dilatarea marcată a VS
Disfuncție diastolică de tip restrictiv
RM moderată
Dilatarea/disfuncția VD
Rezervă contractilă anormală

FIGURA 7. Factorii de prognostic negativ la pacienții cu CMD (VO$_2$, volumul maxim de oxigen; VS, ventriculul stâng; RM, regurgitare mitrală; VD, ventriculul drept) (adaptat după[2])

se poate opta pentru tratamentul digitalic sau medicația inotrop pozitivă. Inițierea tratamentului anticoagulant se impune la pacienții cu fibrilație atrială, precum și în cazul celor aflați în ritm sinusal, însă cu disfuncție sistolică severă a VS sau cu trombusuri intracavitare[30,49].

Terapia de resincronizare cardiacă

Reprezintă o opțiune terapeutică pentru pacienții cu fracție de ejecție a VS mai mică de 35%, bloc de ramură stângă, durata complexului QRS mai mare de 120 ms și manifestări specifice IC clasa III-IV NYHA, refractare la managementul terapeutic maxim tolerat[49].

Transplantul cardiac

Reprezintă ultima resursă terapeutică pentru pacienții cu CMD, cu manifestări severe de IC congestivă neameliorate de medicația administrată (în doze maxim tolerate)[2].

Defibrilatorul cardiac

Implantarea defibrilatorului cardiac este recomandată la pacienții cu CMD și moarte subită resuscitată, ca parte a prevenției secundare. Studiile clinice din literatură dovedesc superioritatea tratamentului intervențional comparativ cu administrarea medicației antiaritmice (amiodaronă)[2,50].

Consilierea genetică

Este recomandată la pacienții cu CMD familială și rudele de gradul I ale acestora, în asociere cu screeningul electrocardiografic și ecocardiografic.

Evoluție. Complicații

Evoluția pacienților cu CMD poate fi individualizată în trei tablouri clinico-paraclinice particulare. Primul este reprezentat de pacienții cu CMD la care evoluția este rapidă, spre IC avansată, refractară la managementul terapeutic, cu necesitatea suportului inotrop pozitiv și utilizarea dispozitivelor de asistare ventriculară, moment în care transplantul cardiac trebuie luat în discuție ca ultimă resursă. A doua categorie este reprezentată de pacienții cu o evoluție clinico-paraclinică lent favorabilă secundar terapiei administrate. Ultima categorie este cea a pacienților cu evoluție favorabilă, spre vindecare, în special în cazul CMD secundare miocarditelor fulminante sau a formelor acute secundare. Moartea subită cardiacă, precum și evenimentele cardiovasculare acute, marchează negativ evoluția pacienților cu CMD, având totodată implicații terapeutice și prognostice negative, pe termen scurt și îndelungat deopotrivă. Ecocardiografia permite identificarea trombusurilor intracavitare, frecvent la nivelul apexului VS, secundar dilatării semnificative, hipokineziei difuze și velocităților reduse la acest nivel[29,40].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul pacienților cu CMD s-a ameliorat în ultimii ani, secundar avansului tehnologiei și dezvoltării unor noi strategii diagnostice și terapeutice, astfel încât rata de supraviețuire la 8 ani a ajuns la aproximativ 87%. Au fost identificați o serie de factori prognostici negativi, împărțiți în mai multe categorii (clinici, electrocardiografici, biologici și ecocardiografici) (vezi Fig. 7)[29].

Forme particulare de CMD non-familială

1. Cardiomiopatia alcoolică

Alcoolul are un efect negativ asupra miocardului, atât direct (toxicitatea alcoolului sau a metaboliților acestuia), cât și indirect, secundar aditivilor (cobaltul din bere). Din punct de vedere anatomopatologic, alcoolul determină apoptoza miocitelor, perturbarea metabolismului mitocondrial și a funcției reticulului sarcoplasmatic, cu alterarea proteinelor sarcomerice și a metabolismului calciului[2].

Cardiomiopatia alcoolică are o etapă asimptomatică, definită prin dilatarea VS (fără asocierea disfuncției diastolice), și o fază clinică, marcată de prezența disfuncției sistolice și apariția simptomelor de IC[30,51,52]. Complicațiile aritmice completează tabloul clinic, cele mai frecvente fiind fibrilația atrială și tahicardia ventriculară nesusținută. Managementul cardiomiopatiei alcoolice conține măsuri nefarmacologice (renunțarea la consumul de alcool fiind esențială pentru ameliorarea prognosticului) asociate celor farmacologice, pentru îmbunătățirea disfuncției sistolice asociate[2,53].

2. *Cardiomiopatia tahiaritmică*

Această formă particulară de CMD se definește prin apariția în timp a disfuncției ventriculare, din cauza tahiaritmiilor recurente sau persistente. Tabloul clinic este variabil, frecvența cardiacă și durata episoadelor artimice fiind principalii parametri asociați cu severitatea simptomatologiei IC consecutive. Restabilirea ritmului sinusal și atingerea unui prag normal al frecvenței cardiace determină dispariția simptomelor de IC și a disfuncției cardiace. Managementul terapeutic se axează pe restabilirea ritmului sinusal prin diverse metode, de la agenți terapeutici până la tehnici intervenționale de ablație focală, ablația nodului atrio-ventricular sau cardiostimulare electrică, la care se adaugă și managementul IC, conform ghidurilor clinice[2,5,29].

3. *Cardiomiopatia peri-partum*

Această formă de CMD se caracterizează prin disfuncția sistolică a VS, survenită la o lună anterior nașterii sau în primele cinci luni post-partum, în lipsa altor cauze care ar putea explica anomaliile ecocardiografice sau a patologiilor cardiace existente anterior. Datele epidemiologice descriu o incidență de 1:3 000-1:10 000 de sarcini, însă unele forme ușoare pot trece neobservate, în contextul simptomelor asociate supraîncărcării de volum din ultimul trimestru de sarcină, astfel încât este dificil de apreciat incidența reală a acesteia[2,11].

Factorii etiologici sunt variabili, fiind recunoscuți cei inflamatori, nutriționali, infecțioși virali sau asociați modificărilor imunologice din sarcină. Pe lângă aceștia, există și o serie de factori predispozanți, dintre care amintim vârsta înaintată a mamei, multiparitatea, sarcinile multiple, preeclampsia sau hipertensiunea arterială gestațională, malnutriția, toxicele (cocaina, alcoolul), administrarea terapiei tocolitice pe termen lung sau agenții infecțioși (enterovirusuri, *Chlamydia*). Similar formelor prezentate anterior, tabloul clinic este dominat de semnele și simptomele asociate IC sau aritmiilor, precum și de evenimentele tromboembolice sistemice care pot apărea. Electrocardiografic se remarcă modificări de repolarizare și aritmii (atât supraventriculare, cât și ventriculare), iar ecocardiografic, disfuncția sistolică este un element important care orientează diagnosticul[54-56].

Managementul terapeutic se axează pe tratamentul IC (diuretice), administrarea tratamentului anticoagulant (din cauza riscului crescut de tromboembolism peri-partum) și repaus la pat. La medicația cu viză cardiologică se poate adăuga și bromocriptina în doză de 2,5 mg de două ori pe zi în primele două săptămâni, ulterior doar 2,5 mg/zi timp de alte 6 săptămâni. Progresia este variabilă, unele cazuri evoluând cu recuperare totală, în timp ce altele au o evoluție nefavorabilă spre IC avansată și deces. Disfuncția diastolică este un factor de prognostic negativ în cazul recurenței CMD peri-partum la sarcinile viitoare[2,57].

4. *Cardiomiopatia toxică asociată antraciclinelor*

Chimioterapia cu antracicline poate determina CMD prin inducerea apoptozei miocitare prin eliberarea crescută a radicalilor liberi de oxigen, activarea trombocitară, secreția crescută de histamină și ca urmare a acțiunii metaboliților, ceea ce modulează negativ producția de energie prin desfacerea adenozin trifosfatului[2,14,58]. Biopsia endomiocardică evidențiază dilatarea marcată a reticulului sarcoplasmatic și distrucția miofibrilară, elemente caracteristice acestei forme particulare a CMD. Efectul este dependent de doză, astel încât pentru doxorubicină, o doză cumulată de 700 mg/m^2 este asociată cu apariția CMD la 20% dintre pacienții la care s-a administrat antraciclina[59,60]. Ca parte a terapiei oncologice, la toți pacienții la care se administrează antracicline se recomandă evaluarea ecocardiografică a fracției de ejecție a VS, atât la începerea tratamentului, cât și periodic, pentru evitarea cardiotoxicității și apariția CMD. Troponina I poate fi folosită drept biomarker pentru monitorizarea toxicității induse de antracicline, studiile clinice din literatura de specialitate demonstrând rolul prognostic în dezvoltarea CMD la pacienții tratați cu doxorubicină. Administrarea medicației cu viză cardioprotectoare, precum beta-blocantele sau inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, poate limita evoluția nefavorabilă[2,61].

5. *Cardiomiopatia din distrofiile musculare*

Apare secundar unei disfuncții miocardice intrinseci, nefiind o complicație asociată afectării musculaturii scheletice sau respiratorii. Determinismul este genetic, fiind identificate o serie de mutații ale genelor care codează proteine precum distrofina, sarcoglicanii (α, β, γ, δ), laminina α2, titina sau laminina A/C. A fost descrisă cardiomiopatia asociată distrofiei musculare Duchenne, care se transmite X-linkat și apare printr-o mutație a genei distrofinei. Din punct de vedere clinic, miopatia progresivă se asociază în timp cu IC și complicații infecțioase respiratorii care determină decesul. Distrofia musculară Becker sau cea miotonică sunt asociate la aproape toți pacienții cu apariția CMD sau a tulburărilor de conducere. Înlocuirea structurilor normale cu țesut fibro-adipos crește riscul de moarte subită prin aritmii ventriculare maligne sau blocuri atrio-ventriculare de grad înalt instalate rapid. ECG, ecocardiografia transtoracică și monitorizarea Holter ECG timp de 24 de ore, cu scopul identificării tulburărilor de conducere sau a aritmiilor ventriculare maligne, sunt explorări esențiale la această categorie de pacienți. Managementul cardiomiopatiei asociată distrofiilor musculare implică tratamenul IC, la care se poate adăuga, în funcție de particularitățile clinice, cardiostimularea electrică permanentă sau implantarea defibrilatoarelor cardiace[2,29].

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Definiție. Clasificarea bolii

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o patologie cu afectare miocardică primară, definită prin hipertrofia ventriculului stâng (HVS), în lipsa unor condiții care ar putea explica modificările structurale și funcționale, precum hipertensiunea arterială, stenoza aortică sau cordul sportivului. CMH este o patologie eterogenă, atât prin factorii genetici și tabloul clinic, cât și prin apariția obstrucției VS secundar hipertrofiei miocardice asimetrice (la niveluri diferite, precum tractul de ejecție al VS sau medio-ventricular) ori a riscului ridicat de moarte subită. CMH se clasifică, în funcție de prezența sau absența obstrucției la nivelul VS, în CMH obstructivă (70% din cazuri) și neobstructivă (30%)[2,62].

Date epidemiologice

Prevalența CMH este redusă, fiind diagnosticat un caz la 500 de persoane, în populația generală. Distribuția cazurilor la nivel global este variabilă, datele din literatură raportând o prevalență mai ridicată în Statele Unite ale Americii, Canada, Europa Occidentală sau Japonia și China. Vârsta influențează distribuția demografică, cea mai afectată categorie de vârstă fiind cea de 30-40 ani. De asemenea, ponderea pacienților de gen masculin cu CMH este mai mare[2,63].

Etiopatogenie

Factorul genetic joacă un rol extrem de important în CMH, transmiterea fiind autozomal dominantă cu penetranță incompletă și variabilă în funcție de vârstă (ajungând la 95% la vârsta de peste 50 de ani)[64,65]. Caracteristică este mutația genelor care codează componente variate ale aparatului contractil cardiac, frecvent sarcomerul sau segmente ale miofilamentelor cardiace. Cele mai frecvent întâlnite sunt mutațiile genelor care codează lanțul greu al beta-miozinei și cel al proteinei C reglatoare a miozinei, ce determină aproximativ 50% din cazurile de CMH. Aceste mutații determină afectarea distribuției miocitelor (cu sau fără apariția fibrozei), hipertrofie miocardică și îngroșarea mediei, urmată de îngustarea arterelor coronare intramurale. Mutațiile genei troponinei T determină forme de CMH cu un nivel de hipertrofiere redus sau chiar absent, însă cu un risc ridicat de moarte subită, demonstrând astfel faptul că prezența hipertrofiei nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului pozitiv. Mutațiile proteinelor sarcomerice sunt responsabile de aproximativ 60% din cazuri[64,65].

Există o serie de boli care mimează CMH, care pot fi împărțite în[2,30]:

- boli metabolice (deficit de α-galactozidază – boala Anderson-Fabry, mutații ale proteinkinazei AMP activate – sindromul Wolff-Parkinson-White – sau ale proteinei 2 asociate membranei lizozomale – boala Danon);
- cardiomiopatii mitocondriale (proteine de codare a ARN-ului ribozomal mitocondrial și de transfer);
- boli neuromusculare (deficit de frataxină);
- sindroame malformante (deficit de fosfatază protein-tirozină tipul II non-receptor).

Dintre entitățile amintite anterior, boala Anderson-Fabry și tezaurismozele sunt cele mai frecvente cardiomiopatii de tip fenocopie. Diferențierea acestora de cazurile tipice de CMH, determinate de diferite mutații genetice la nivelul sarcomerului, are valoare terapeutică (posibilitatea de administrare a tratamentului specific pentru anumite patologii) și prognostică deopotrivă[2].

CMH are agregare familială în aproximativ două treimi din cazuri. Testarea genetică este limitată în prezent din cauza polimorfismului genic, fiind recomandată la descendenții pacienților cu CMH sau ca parte a algoritmului de diagnostic diferențial în cazul cardiomiopatiilor de tip fenocopie[2,66-68].

Din punct de vedere morfopatologic, modificările macroscopice și microscopice din CMH nu sunt patognomonice, fiind prezente și în alte patologii, precum cardiopatia hipertensivă sau bolile infiltrative miocardice. Hipertrofia miocardică, modificările aparatului valvular mitral, dimensiunea redusă a cavității VS, hipertrofierea și dilatarea atrială sunt modificări macroscopice întâlnite în CMH. Arterele coronare au un calibru crescut difuz, iar cele intramurale sunt de obicei îngroșate și asociază diminuarea lumenului, în special cele de la nivelul SIV. La unii pacienți, coronarografic poate fi prezent aspectul sugestiv de punte, în cazul prezenței unui vas coronar cu traiect intramiocardic la nivelul zonei hipertrofiate[29,62,69].

Microscopic, dezorganizarea fibrelor miocardice este alterarea specifică pacienților cu CMH și este responsabilă de tulburările de depolarizare sau repolarizare miocardică, stimulând totodată dezvoltarea circuitelor aritmiilor maligne. Fibroza miocardică apare mai întâi la nivel subendocardic, în timp ajungând să intereseze tot miocardul. Un procentaj important al pacienților cu CMH prezintă modificări ale arterelor coronare, în special ale celor din zonele de fibroză. Hipertrofierea celulelor musculare netede, depunerea de colagen și mucoid sau modificarea structurii celulelor endoteliale determină îngustarea lumenului vascular și apariția unui răspuns vasoconstrictor anormal la nivelul vaselor mici. La pacienții cu CMH, ischemia miocardică apare ca o consecință a modificărilor amintite anterior, asociate proceselor aterosclerotice dezvoltate la nivelul arterelor coronare epicardice.

Există două forme de CMH, cea obstructivă, predominantă, caracterizată de prezența unei obstrucții sistolice intraventriculare în repaus sau în timpul efortului, și cea neobstructivă, paucisimptomatică. În cazul primei forme, obstrucția este localizată cel mai frecvent la nivelul tractului de ejecție al VS, doar 5% dintre pacienți asociind o formă de obstrucție medioventriculară, care determină o formă particulară, de clepsidră, a cavității VS.

Elementele fiziopatologice caracteristice în CMH sunt hipertrofia ventriculară, obstrucția sistolică dinamică, disfuncția diastolică ventriculară și ischemia miocardică. Hipertrofia ventriculară determină afectarea funcției cardiace. Fibrele miocardice longitudinale de la nivelul endocardului sunt cele mai predispuse la ischemie și fibroză, determinând, în prima etapă, apariția disfuncției regionale a VS, cu scăderea funcției longitudinale. Apariția fibrozei anulează mecanismele compensatorii activate, reprezentate de creșterea funcției fibrelor musculare radiare și oblice, și duce în timp la dilatare cardiacă și disfuncție sistolică[29,30,70].

Obstrucția sistolică dinamică se definește drept prezența unui gradient bazal de minimum 30 mm Hg, fiind un factor prognostic negativ în CMH. Aceasta poate fi prezentă în repaus sau prin diverse manevre de provocare, precum manevra Valsalva, efortul fizic, trecerea în ortostatism sau administrarea de nitroglicerină ori digitală. De asemenea, hipovolemia și tahicardia cresc gradientul la nivelul tractului de ejecție al VS. Administrarea medicației inotrop negative, precum beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu, trecerea în clinostatism, repleția volemică și medicația vasoconstrictoare determină scăderea gradientului intraventricular[2,71].

Mișcarea sistolică anterioară a foiței mitrale anterioare a valvei mitrale (*systolic anterior movement* – SAM), elongarea foițelor mitrale, malpoziția mușchilor papilari și hipertrofia SIV, ce determină protruzionarea acestuia în tractul de ejecție al VS, sunt principalele mecanisme responsabile de apariția obstrucției sistolice dinamice la nivelul tractului de ejecție al VS. Contractilitatea miocardului, presarcina și postsarcina asigură dinamismul obstrucției și al gradientului de presiune intraventricular. Obstrucția medioventriculară apare secundar hipertrofiei semnificative a mușchilor papilari și a segmentelor medioventriculare ale pereților VS. La pacienții cu această formă de CMH nu se evidențiază SAM, însă există frecvent anevrism apical de VS, fibroză, aritmii ventriculare maligne sau evenimente tromboembolice[2,40,66].

Disfuncția diastolică apare în stadiile incipiente ale CMH, secundar afectării intrinseci a funcției sarcomerului, hipertrofiei ventriculare stângi și dezorganizării miofibrilelor, ischemiei și fibrozării miocardice. Creșterea presiunii de umplere ventriculară determină pe de o parte hipertrofierea și dilatarea atriului stâng, urmate de creșterea presiunii din capilarele pulmonare și apariția congestiei pulmonare, și pe de altă parte creșterea stresului parietal și a consumului de oxigen, cu producerea ischemiei subendocardice.

Ischemia miocardică este produsă de dezechilibrul dintre reducerea perfuziei miocardice (prin diminuarea lumenului vaselor mici intramurale, scăderea raportului dintre densitatea vasculară capilar/miocit, prezența punților musculare sau a leziunilor aterosclerotice la nivelul arterelor coronare epicardice) și creșterea necesarului de oxigen secundar hipertrofierii miocardice și utilizarea ineficientă a substraturilor energetice[29,30].

Tabloul clinic

Tabloul clinic al pacienților cu CMH este unul variabil, în care o parte dintre pacienți prezintă simptome în timpul efortului fizic, iar unii pot rămâne asimptomatici (în special formele neobstructive). În cazul sportivilor, CMH poate fi diagnosticată în urma unui episod de moarte subită resuscitată, apărut secundar efortului fizic intens. Principalele acuze ale pacienților cu CMH sunt dispneea, angina pectorală, palpitațiile și sincopa[30,72].

Dispneea este prezentă la aproape toți pacienții simptomatici, din cauza creșterii presiunii din capilarele pulmonare și congestiei de la acest nivel. Efortul, emoțiile sau prezența aritmiilor (de exemplu, fibrilația atrială) accentuează dispneea, prin scurtarea umplerii ventriculare, în prezența disfuncției diastolice a VS. Angina pectorală apare la peste 70% dintre pacienții cu CMH, este asociată efortului fizic și nu cedează mereu la administrarea de nitroglicerină (determină creșterea gradientului intraventricular). Este posibil ca lipotimiile sau sincopa să apară atât la efort, cât și în repaus. Prezența obstrucției intraventriculare determină mai frecvent sincope de efort (sau la finalul acestuia), în timp ce sincopele de repaus sunt cel mai des consecința instalării unei aritmii ventriculare. Alte cauze asociate cu apariția sincopei în CMH sunt hipovolemia, bradiaritmiile (blocul atrio-ventricular total, disfuncția nodului sinusal) sau prezența unor reflexe vasculare anormale. Palpitațiile sunt resimțite de pacienții cu CMH în cazul prezenței aritmiilor, supraventriculare și ventriculare deopotrivă (frecvent fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară)[73,74].

Similar simptomatologiei, și semnele clinice sunt variate, în relație cu statusul hemodinamic al pacientului. Pacienții cu forme de CMH neobstructive pot să nu prezinte particularități ale examenului clinic. Formele obstructive se însoțesc clinic de șoc apexian puternic, suflu mezosistolic parasternal stâng (variabil ca intensitate, în funcție de gradientul intraventricular), suflu sistolic de regurgitare mitrală și galop presistolic. Suflul mezosistolic caracteristic formelor de CMH obstructive are intensitate medie-mare, începe la distanță de zgomotul I, se termină înainte de zgomotul II și are o intensitate variabilă, care depinde de manevrele ce modifică gradientul intraventricular. Ascultația cea mai bună este între focarul mitral și zona parasternală stângă; suflul iradiază axilar și spre baza inimii, fără a interesa însă și vasele gâtului. Prezența rulmentului diastolic mitral, iradierea la nivelul axilei și durata prelungită a suflului sistolic de regurgitare mitrală îl deosebește de cel descris anterior. Diferențierea acestui suflu de cel asociat obstrucției este dificilă la unii pacienți cu CMH[30,75].

Investigații paraclinice

Confirmarea diagnosticului clinic, caracterizarea morfologică, aprecierea tulburărilor hemodinamice, a complicațiilor și riscului pacienților cu CMH se realizează printr-o serie de explorări paraclinice, neinvazive și invazive deopotrivă.

Ecocardiografia transtoracică

Este metoda de elecție folosită pentru diagnosticarea CMH și monitorizarea progresiei principalelor elemente ecocardiografice, hipertrofia și gradientul intraventricular. Există o serie de elemente ecocardiografice caracteristice pentru diagnosticul de CMH: VS nedilatat de obicei, cu funcție sistolică aparent normală sau supranormală și prezența hipertrofiei, definită de grosimea peretelui ≥15 mm în cazurile izolate și ≥13 mm pentru cazurile cu agregare familială. Evaluarea gradientului intraventricular și prezența SAM contribuie, alături de evaluarea grosimii pereților ventriculari, la stabilirea diagnosticului de CMH (Fig. 8). În funcție de localizarea hipertrofiei, au fost individualizate mai multe forme de CMH: hipertrofia asimetrică septală (cu obstrucție dinamică la nivelul tractului de ejecție al VS sau fără obstrucție dinamică), CMH concentrică, CMH apicală izolată și CMH atipică (caracterizată de hipertrofia izolată a peretelui lateral sau posterior al VS ori cea a peretelui liber al VD)[2,72,76].

Clasificarea Maron individualizează patru tipuri de hipertrofie ventriculară stângă în CMH[62,77]:

- Tipul I – hipertrofia segmentului anterior al SIV;
- Tipul II – hipertrofia în totalitate a SIV, fără afectarea peretelui liber al VS;
- Tipul III – hipertrofia SIV și cea a peretelui antero-lateral al VS;
- Tipul IV – hipertrofia limitată a unor segmente, cu excepția SIV bazal anterior.

Din punct de vedere ecocardiografic, segmentul hipertrofiat are o deplasare limitată în timpul sistolei (secundar disfuncției subendocardice determinate de ischemie și fibroză), iar morfopatologic se descrie un aspect neomogen, granular (prin dezorganizarea celulară și fibroza asociată). Ecocardiografic se pot evidenția și o serie de elemente specifice anumitor mutații genice, precum curbura inversă a SIV, caracteristică pentru mutația genei MYH7 (codează lanțul greu 7 al β-miozinei). La pacienții la care imaginea ecocardiografică nu este optimă sau la care delimitarea zonei de hipertrofie ventriculară se realizează cu dificultate, se poate utiliza ecocardiografia cu agenți de contrast[2].

SAM este un element important în diagnosticarea CMH, prezent în repaus la aproximativ o treime dintre cazuri, sau prin aplicarea unor manevre de provocare, la încă o treime dintre pacienți. SAM determină, prin coaptarea incompletă a foițelor mitrale în timpul sistolei, o regurgitare mitrală secundară, cu jet excentric și severitate cel mult moderată. Amplitudinea SAM și severitatea obstrucției intraventriculare sunt direct proporționale. Prezența concomitentă a unor modificări morfologice primare la nivelul valvei contribuie la creșterea severității regurgitării, făcând astfel necesară evaluarea acesteia prin ecocardiografie transesofagiană[30,40].

Obstrucția de la nivelul tractului de ejecție al VS din CMH obstructivă (CMHO) se definește drept

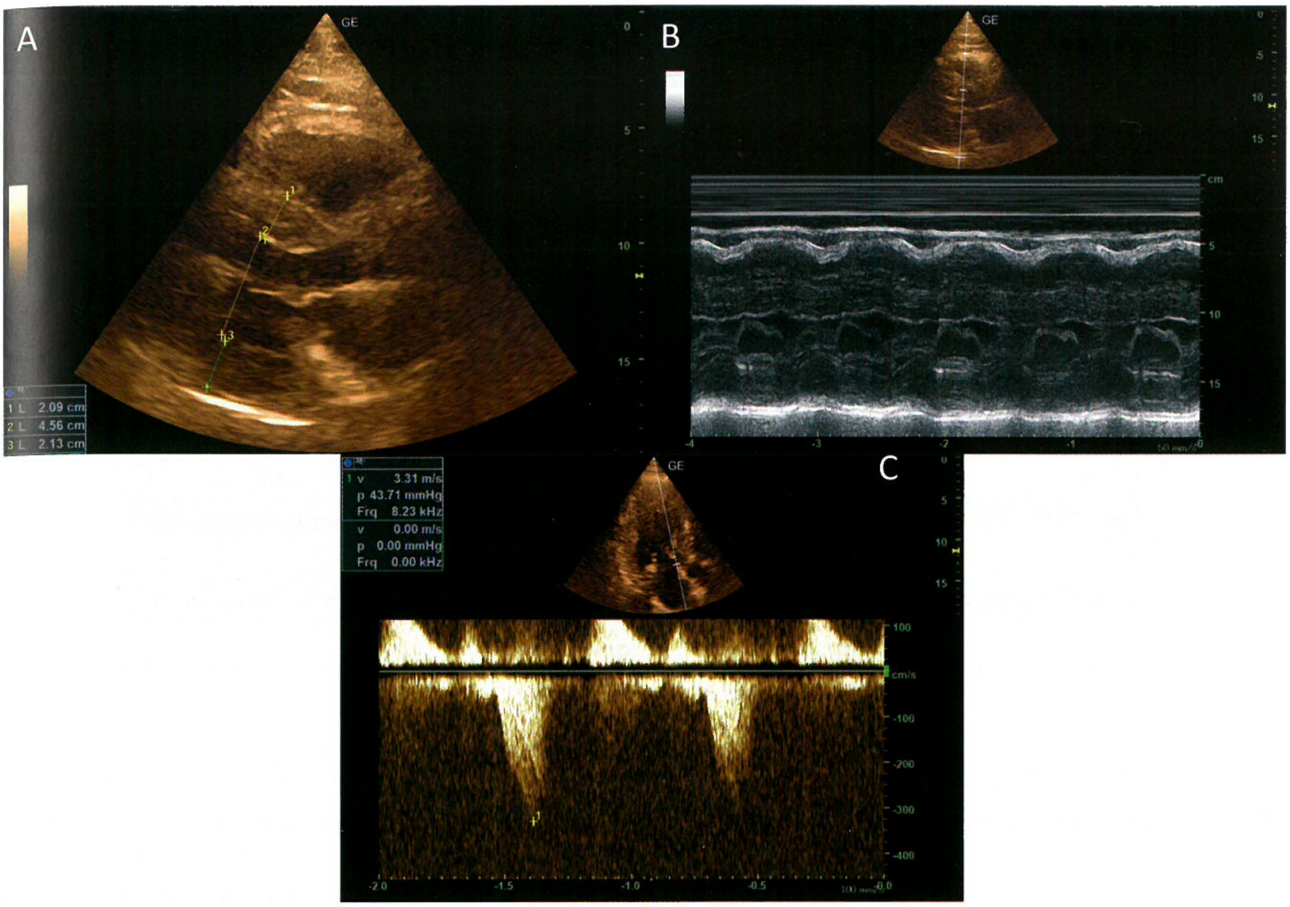


FIGURA 8. Ecocardiografie transtoracică; A. Secțiune parasteral ax lung: HVS; B. Secțiune parasteral ax lung, examinare mod M: HVS, mișcarea sistolică anterioară a foiței mitrale anterioare a valvei mitrale; C. Secțiune apical trei camere, examinare Doppler continuu: evaluarea gradientului de obstrucție (imagini din colecția personală a autorilor).

identificarea unui gradient intraventricular de repaus sau indus ≥30 mm Hg. Obstrucția cu semnificație hemodinamică este prezentă în cazul unui gradient ≥50 mm Hg. Evaluarea Doppler continuu pune în evidență imaginea clasică, aceea a anvelopei cu aspect de „lamă de iatagan", cu vârful tardiv în mezo-telesistolă. Așa cum am menționat în secțiunile anterioare, manevra Valsalva, efortul fizic sau administrarea de nitrați pot fi utilizate în timpul ecocardiografiei, pentru provocarea gradientului intraventricular[2,76].

Pe lângă elementele descrise anterior, dilatarea atriului stâng, prezența disfuncției diastolice (de tip relaxare întârziată, cu presiuni de umplere crescute la nivelul VS), reducerea funcției sistolice longitudinale a VS, a vitezelor miocardice sistolice (Doppler tisular) sau a deformării miocardice (ecocardiografie prin *speckle tracking*), cu prezervarea fracției de ejecție a VS prin compensare radiară, sunt elemente caracteristice pacienților cu CMH[78].

Ecocardiografia 3D are o sensibilitate diagnostică crescută, permițând evaluarea superioară a masei și a formei VS, însă utilizarea este limitată în prezent. Ecocardiografia de stres este recomandată la pacienții simptomatici cu un gradient maxim în tractul de ejecție al VS în repaus/provocat mai mic de 50 mm Hg[2,76,79].

Electrocardiograma

Aproape toți pacienții cu CMH prezintă modificări pe ECG de suprafață, în special în formele cu obstrucție în repaus. HVS, tulburările de repolarizare (subdenivelări ale segmentului ST, cu unde T negative), prezența undelor T negative, cu amplitudine mare în derivațiile precordiale (asociate frecvent formelor de CMH apicală), unde Q cu durata de peste 40 ms sau peste 25% din unda R în derivațiile care deservesc teritoriul inferior (II, III, aVF) și lateral (DI, aVL, V5-V6), hipertrofia atrială stângă și blocurile de ramură complete sunt modificări frecvent întâlnite în CMH (Fig. 9). Prezența aritmiilor (supraventriculare și ventriculare) depinde de vârstă. Fibrilația atrială este cea mai frecventă tahiaritmie întâlnită în CMH[30,75].

Monitorizarea Holter ECG timp de 48 de ore

Monitorizarea Holter ECG este recomandată în fiecare an la pacienții cu CMH, în scop terapeutic și prognostic deopotrivă, aritmiile fiind deseori obiectivate la pacienții cu CMH. Studiile clinice au raportat faptul că aproximativ 40% din pacienții cu CMH asociază aritmii supraventriculare, în timp ce la 25% din cazuri au fost raportate tahiaritmii ventriculare nesusținute, asociate cu un risc crescut de moarte subită.

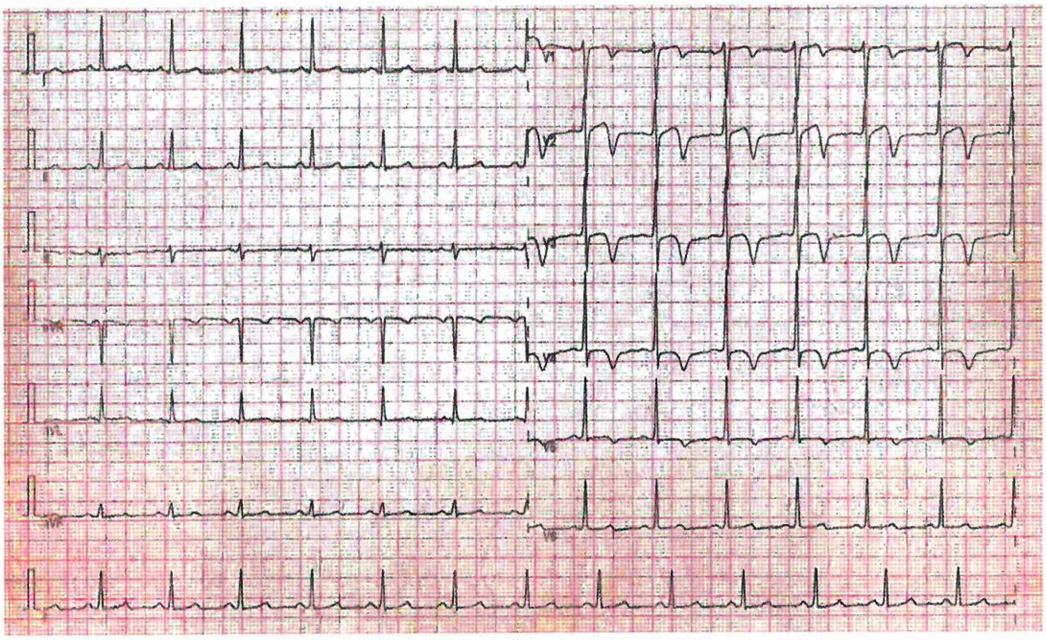


FIGURA 9. ECG de repaus la un pacient cu CMH: ritm sinusal, FC = 70 bpm, HVS cu unde T negative, cu amplitudine mare în derivațiile V1-V4 (imagine din colecția personală a autorilor).

De asemenea, monitorizarea Holter ECG poate identifica episoade paroxistice de fibrilație atrială, în lipsa simptomatologiei[2].

Testarea de efort/testarea cardio-pulmonară

Testarea de efort se efectuează la pacienții cu CMH pentru a aprecia răspunsul tensional la efort (lipsa creșterii tensiunii arteriale sau apariția hipotensiunii în timpul efortului pot fi consecința obstrucției tractului de ejecție al VS), precum și pentru diagnosticarea ischemiei miocardice ori a aritmiilor ventriculare. Supravegherea acestor pacienți în timpul testării de efort este absolut necesară, prin prisma riscului ridicat de aritmii ventriculare maligne potențial fatale, care necesită management prompt.

Testarea de efort cardio-pulmonară este recomandată ca parte a bilanțului pre-transplant cardiac la pacienții sever simptomatici, cu disfuncție sistolică/diastolică a VS, precum și ca parte a algoritmului de diagnostic diferențial cu hipertrofia fiziologică a sportivilor, prin identificarea unui consum maxim de oxigen scăzut și a unui prag anaerob redus[80-82].

Radiografia toracică

Radiografia toracică nu oferă aspecte caracteristice la pacienții cu CMH[2].

Probele biologice

Dozarea periodică a BNP/NT-pro-BNP, precum și a troponinei cardiace înalt specifice, are valoare prognostică la pacienții cu CMH, valorile ridicate fiind asociate cu un risc crescut de apariție a unui eveniment cardiovascular acut, a insuficienței cardiace (IC) sau a morții subite. Scăderea ratei de filtrare glomerulară (boală mitocondrială, boala Fabry, amiloidoză), creșterea transaminazelor hepatice (boală mitocondrială, amiloidoză), creșterea creatinkinazei (boala mitocondrială), scăderea galactozidazei (boala Fabry) sau prezența proteinuriei (boala Fabry, boala mitocondrială, amiloidoză) sunt modificări biologice cu rol diagnostic etiologic în CMH[2,83].

Imagistica prin rezonanța magnetică

IRM permite caracterizarea morfologică și funcțională superioară a VS și VD, oferind totodată date privind gradul de fibroză miocardică. Este recomandată la pacienții la care imaginea ecocardiografică nu este optimă sau în formele cu hipertrofie ușoară ori localizată (antero-laterală, apicală). Segmentele hipertrofiate asociază o captare tardivă a gadoliniului la acest nivel, ceea ce reprezintă un factor prognostic negativ asociat cu un risc ridicat de deces de cauză cardiovasculară, prin asocierea cu tahicardia ventriculară nesusținută, obiectivată prin monitorizarea Holter ECG.

Criptele miocardice sau anomaliile mușchilor papilari (mutații ale genelor proteinelor sarcomerice) sunt aspecte imagistice utile clinicianului în algoritmul diagnostic[2,40,71].

Coronarografia, ventriculografia

Coronarografia se recomandă la toți supraviețuitorii unui stop cardiac, în cazul prezenței tahiaritmiilor ventriculare susținute, precum și la pacienții cu angină pectorală, pentru excluderea etiologiei ischemice. Se recomandă coronarografia sau explorarea angio-CT coronariană înainte de realizarea ablației septale ori ca parte a bilanțului preoperator, în cazul necesității chirurgiei cardiovasculare.

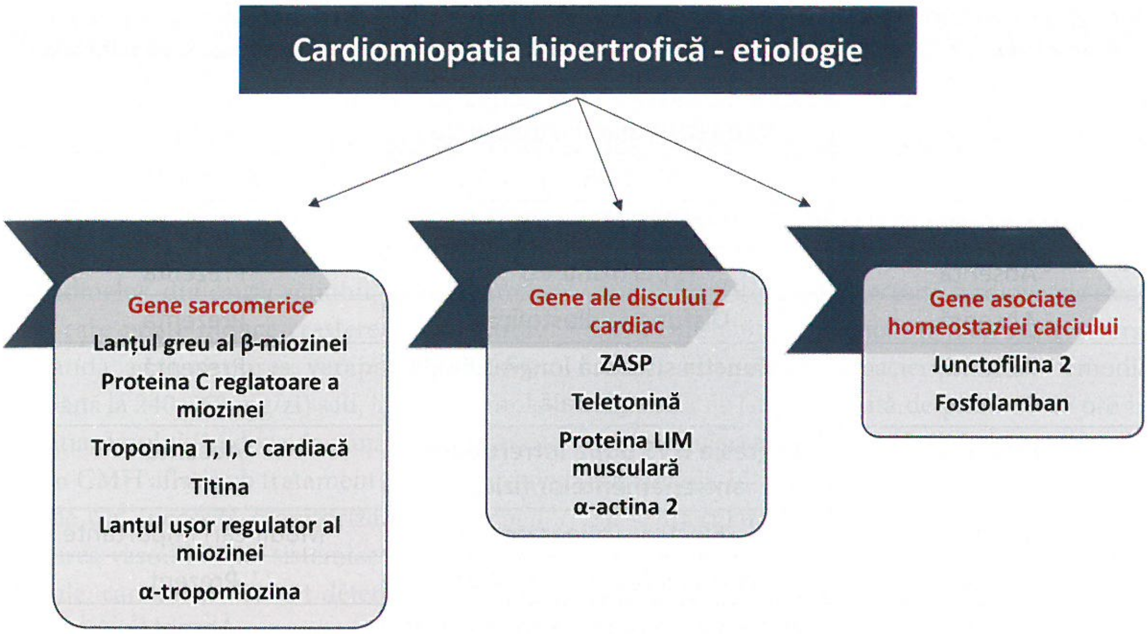

Cardiomiopatia hipertrofică - etiologie
Gene sarcomerice
Lanțul greu al β-miozinei
Proteina C reglatoare a miozinei
Troponina T, I, C cardiacă
Titina
Lanțul ușor regulator al miozinei
α-tropomiozina
Gene ale discului Z cardiac
ZASP
Teletonină
Proteina LIM musculară
α-actina 2
Gene asociate homeostaziei calciului
Junctofilina 2
Fosfolamban

FIGURA 10. Etiologia cardiomiopatiei hipertrofice – genele implicate (adaptat după[2])

Cateterismul cardiac stâng evaluează gradientul presional la nivelul tractului de ejecție al VS, iar cel drept apreciază atât funcția cardiacă, cât și rezistențele arteriale pulmonare, fiind o explorare necesară ca parte a bilanțului pre-transplant[2,29].

Studiul electrofiziologic

Studiul electrofiziologic se recomandă pacienților cu CMH și tulburări de ritm supraventriculare (persistente sau recurente), cât și celor cu tulburări de conducere sau aritmii ventriculare susținute, simptomatice[2].

Biopsia endomiocardică

Această explorare are un rol limitat în CMH, fiind utilizată în special ca parte a diagnosticului cardiomiopatiilor de tip fenocopie, în lipsa rezultatelor concludente prin investigațiile descrise anterior[30,62].

Studiile genetice

Testarea genetică rămâne o metodă de diagnostic dificil de efectuat, costisitoare atât din punct de vedere economic, cât și al intervalului de timp necesar obținerii rezultatelor, în pofida avansului tehnologiei și creșterii accesului țărilor în curs de dezolvoltare la aceasta. În prezent, diagnosticarea CMH se poate face prin analiza întregului genom uman sau doar prin analiza genelor deja confirmate ca având un rol etiologic în apariția CMH (Fig. 10). Societatea Europeană de Cardiologie recomandă testarea genetică în cazul pacienților deja diagnosticați cu CMH, pentru diagnosticul etiologic și evaluarea mutației la descendenți, post-mortem ca parte a screeningului familial sau în algoritmul de diagnostic diferențial al cardiomiopatiilor de tip fenocopie[65,84,85].

Testarea genetică este recomandată și în cazul rudelor de gradul I ale pacienților cu CMH. La pacienții cu argumente clinice și paraclinice pentru diagnosticul CMH, însă la care mutația nu a putut fi evidențiată, se recomandă efecuarea electrocardiogramei și a ecocardiografiei la toate rudele de gradul I, la intervale definite de timp (de regulă 2-5 ani) sau în cazul apariției simptomatologiei. Aceleași explorări paraclinice se recomandă și în cazul purtătorilor de mutații genetice fără expresie clinică[2,84,85].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de CMH are la bază evidențierea hipertrofiei ventriculare stângi (în lipsa unor patologii care ar explica modificările survenite) cu ajutorul tehnicilor imagistice (ecocardiografie, CT sau IRM). Evidențierea grosimii de peste 15 mm a cel puțin unui segment al unui perete al VS sau a grosimii de 13-14 mm la pacienții cu istoric familial pozitiv, tablou clinic sugestiv sau anomalii electrocardiografice sunt argumente pentru diagnosticul pozitiv de CMH. În cazul copiilor, diagnosticul pozitiv este sugerat de prezența hipertrofiei ventriculare stângi mai mare cu două derivații standard față de valoarea prezisă.

CMHO este usor de diagnosticat prin prisma prezenței simptomelor și a modificărilor paraclinice prezentate anterior, în timp ce formele neobstructive sunt frecvent asimptomatice, ceea ce impune evaluarea paraclinică amănunțită, asociată diagnosticului diferențial cuprinzător[2].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al CMH cuprinde multiple entități, prezența sau absența obstrucției fiind

Cordul sportivului	Parametru	Cardiomiopatie hipertrofică
< 13 mm	**Grosimea septului interventricular**	≥ 15 mm
> 55 mm	**Diametrul telediastolic al VS**	45-55 mm
Simetrică	**HVS**	Asimetrică
Nesemnificativă	**Dilatarea atrială**	Importantă
Absentă	**Hipertrofia VD**	Prezentă
Absentă	**Disfuncția diastolică**	Prezentă
Absentă	**Disfuncția sistolică longitudinală sau globală**	Prezentă
Prezentă	**Regresia HVS după întreruperea antrenamentelor fizice**	Absentă
± Modificări	**Electrocardiograma**	Modificări importante
Absent	**Istoricul familial de CMH**	Prezent
Prezent	**VO_2 maxim* peste 45 ml/kg/min.**	Absent

FIGURA 11. Diagnosticul diferențial al cardiomiopatiei hipertrofice de cordul sportivului (VS, ventriculul stâng; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; VD, ventriculul drept; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; VO_2, volumul maxim de oxigen) (adaptat după[2])

un element important. Astfel, în cazul CMH obstructive, din punct de vedere clinic, principalele patologii incluse în algoritmul de diagnostic diferențial sunt stenoza aortică și regurgitarea mitrală. În cazul suflului sistolic din stenoza aortică, apare iradierea acestuia la nivel carotidian bilateral. Suflul sistolic din regurgitarea mitrală este greu diferențiabil de cel din CMH, durata prelungită și asocierea rulmentului diastolic mitral putând orienta diagnosticul[2,29,30].

În cazul diagnosticului diferențial al hipertrofiei ventriculare stângi, principalele entități evaluate sunt cardiopatia hipertensivă, cordul sportivului și sindromul hipereozinofilic pentru formele de CMH apicală. Cardiopatia hipertensivă se caracterizează prin HVS simetrică, care cuprinde și segmentul bazal al peretelui infero-lateral al VS sau chiar VD, alături de disfuncția diastolică de tip relaxare întârziată severă și captarea tardivă a gadoliniului la rezonanța magnetică. Evidențierea unei deformări sistolice longitudinale a VS de sub −10,6% are o specificitate de peste 90% pentru diagnosticarea CMH. La aceste elemente se adaugă și istoricul de hipertensiune arterială îndelungată, regresia HVS la 6-12 luni după obținerea controlului tensional sau evidențierea ecocardiografică a bureletului septal subaortic la pacienții vârstnici[76,86].

Una dintre cele mai importante patologii cu care se realizează diagnosticul diferențial al CMH este cordul sportivului, definit de HVS fără disfuncție diastolică, ce regresează după încetarea antrenamentelor fizice, cu velocități miocardice sistolice și protodiastolice normale și lipsa istoricului familial de CMH. HVS a sportivilor este caracterizată de arhitectură normală cardiacă, fără apariția IC în stadiile avansate (Fig. 11)[76,87,88].

Elementele care disting sindromul hipereozinofilic de CMH sunt obliterarea VS atât în sistolă, cât și în diastolă, alături de prezența materialului eozinofilic diferit ca ecogenitate de peretele VS[76,89].

Tratament

Principalele obiective ale tratamentului CMH sunt remisiunea/ameliorarea simptomatologiei, prevenirea apariției complicațiilor potențial fatale (scăderea riscului de moarte subită) și evaluarea familială.

Terapia non-farmacologică

Recomandările generale pentru pacienții cu CMH sunt reprezentate de menținerea alimentației și a hidratării corespunzătoare, pentru a reduce presarcina care contribuie la creșterea gradientului de obstrucție. În general, se recomandă evitarea efortului fizic intens sau a sporturilor de performanță, precum și acordarea atenției deosebite medicației administrate și evitarea utilizării agenților terapeutici care cresc gradientul intraventricular, precum medicamentele inotrop pozitive, cele venodilatatoare (nitrați) sau arteriodilatatoare[2].

Terapia farmacologică

Principalii agenți terapeutici utilizați sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de Ca^{2+}, agenții antiaritmici și diureticele. Beta-blocantele au efect inotrop negativ, determinând diminuarea gradientului intraventricular în repaus și limitarea acestuia în timpul efortului fizic. Scăderea consumului miocardic și, secundar, reducerea ischemiei miocardice, alături de ameliorarea funcției diastolice sau de efectul antiaritmic, sunt alte avantaje ce recomandă prescrierea acestora în CMH. Se preferă utilizarea beta-blocantelor vasodilatatoare, administrate până la doza maxim tolerată. Blocantele canalelor de Ca^{2+} reprezintă o alternativă la medicația beta-blocantă, determinând în principal reducerea gradientului intraventricular la efort. Este indicată evitarea dihidropiridinelor, din cauza acțiunii vasodilatatoare periferice, care poate induce creșterea gradientului. Se recomandă administrarea verapamilului (doze titrate de până la 240-360 mg/zi) sau, în caz de intoleranță, a diltiazemului (în doze de până la 360 mg/zi). Pacienții cu CMH aflați sub tratament cu blocante ale canalelor de Ca^{2+} necesită monitorizare atentă, pentru prevenirea vasodilatației sistemice și a hipotensiunii arteriale, care secundar pot determina creșterea gradientului[2,63,71,84].

La pacienții cu CMH neobstructivă, fără disfuncție sistolică, în prezența simptomelor se recomandă adăugarea diureticelor de ansă, pentru reducerea presiunii diastolice la nivelul VS și ameliorarea umplerii VS.

Agenții antiaritmici se administrează pacienților cu CMH și pentru reducerea gradientului de obstrucție. Disopiramida are efect inotrop negativ, ameliorează simptomatologia și scade gradientul presional sistolic, fiind frecvent administrată în asociere cu beta-blocantele (doza maximă de 400-600 mg/zi). Se recomandă precauție la administrarea acesteia la vârstnici, din cauza efectelor vagolitice asociate. Creșterea intervalului QT favorizează apariția aritmiilor ventriculare maligne, evidențiind astfel rolul proaritmic al disopiramidei. Ca alternativă, amiodarona administrată în doze de 200-400 mg/zi este recomandată la pacienții cu aritmii ventriculare, neexistând însă studii clinice care să demonstreze reducerea riscului de moarte subită la pacienții cu CMH. Ca alternativă la aceasta, în cazurile cu un risc moderat/ridicat de moarte subită se poate utiliza sotalolul[2,90].

Tratamentul IC asociate CMH implică măsuri farmacologice și non-farmacologice. La pacienții cu CMH neobstructivă și IC cu fracție de ejecție prezervată se recomandă administrarea de beta-blocante sau blocante ale canalelor de Ca^{2+} (verapamil ori diltiazem), alături de o doză redusă de diuretic de ansă sau tiazidic în anumite situații particulare. În cazul IC cu disfuncție sistolică, pe lângă agenții menționați anterior, se indică administrarea de antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocante ale receptorilor de angiotensină) alături de beta-blocante și doze reduse de diuretice (de ansă sau economisitoare de K^+), cu scopul reducerii spitalizărilor asociate episoadelor de decompensare cardiacă sau a decesului prematur. Controlul alurii ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială se poate realiza cu digoxină, în absența aritmiilor ventriculare[2,5,29].

Managementul aritmiilor supraventriculare se realizează conform ghidurilor clinice propuse de Societatea Europeană de Cardiologie[2,91]. Cea mai frecventă aritmie obiectivată pe ECG de repaus sau la monitorizarea Holter ECG este fibrilația atrială. Episoadele paroxistice de fibrilație atrială necesită cardioversie electrică în caz de instabilitate hemodinamică sau conversie chimică (amiodaronă) la pacienții stabili hemodinamic. Fibrilația atrială cu durată de peste 48 de ore impune anticoagularea orală cronică pentru minimum trei săptămâni, în asociere cu medicația de control a alurii ventriculare, urmată de ecocardiografie transesofagiană, pentru excluderea trombozei auriculare, și ulterior de cardioversie electrică. Pacienții cu CMH și fibrilație atrială au un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic, justificând astfel necesitatea anticoagulării orale cronice pe termen lung. La acești pacienți, controlul alurii ventriculare medii se realizează cu beta-blocante sau blocante ale canalelor de Ca^{2+} (verapamil ori diltiazem). Lipsa atingerii acestui obiectiv necesită ablația nodului atrio-ventricular și cardiostimularea electrică permanentă.

Existența unor efecte adverse medicamentoase sau persistența simptomatologiei, în pofida tratamentului medicamentos maxim, în prezența unei dilatări cel mult moderate a atriului stâng sunt argumente pentru ablația prin cateter a fibrilației atriale[2,91].

Mavacamten este prima terapie specifică aprobată de Administrația Americană pentru Alimente și Medicamente (*Food and Drug Administration*, FDA) pentru pacienții cu CMHO, ce acționează la nivelul sarcomerului, pentru a bloca formarea punților actină-miozină, cu reducerea consecutivă a forței de contracție miocardică și ameliorarea funcției diastolice. În studiul de fază 3 EXPLORER-HCM, administrarea de mavacamten a fost asociată cu ameliorarea simptomatologiei, îmbunătățirea calității vieții și a statusului funcțional la 37% dintre cazuri, după 30 de săptămâni de tratament. În alt studiu publicat, VALOR-HCM, s-a demonstrat faptul că utilizarea mavacamten la pacienții cu forme severe de CMHO reduce semnificativ necesitatea tratamentului invaziv[92-94].

Tratamentul intervențional de reducere a obstrucției de la nivelul tractului de ejecție al VS

Tratamentul intervențional de reducere a obstrucției cuprinde ablația septală percutanată cu alcool, implantarea stimulatoarelor cardiace bicamerale și terapia de resincronizare cardiacă.

Ablația septală percutanată presupune injectarea a 1-3 ml de alcool în prima ramură perforantă septală a arterei interventriculare anterioare, cu realizarea unui infarct localizat la nivelul SIV, în treimea superioară. Reducerea gradului de obstrucție, scăderea severității regurgitării mitrale și ameliorarea simptomatologiei sunt avantaje ale procedurii minim invazive. Principalele complicații intraprocedurale sunt: producerea infarctului miocardic anterior, apariția aritmiilor ventriculare maligne sau a blocului atrio-ventricular total. Avantajele metodei comparativ cu miomectomia sunt lipsa bypassului cardio-pulmonar și recuperarea precoce, deși datele din literatură au raportat un risc de deces similar[2,95,96].

Deși dovezele clinice sunt limitate, stimulatoarele bicamerale se recomandă a fi utilizate în cazul unui gradient de obstrucție ≥50 mm Hg, în lipsa obținerii controlului terapeutic prin metodele prezentate anterior sau la pacienții care au contraindicații pentru realizarea miomectomiei. Terapia de resincronizare este recomandată la pacienții cu CMH, simptomatici (clasa II-IV NYHA, disfuncție sistolică prezentă), cu un gradient la nivelul tractului de ejecție al VS de până la 30 mm Hg, fără control terapeutic și cu bloc major de ramură stângă (durata QRS de peste 120 ms)[2,97,98].

Tratamentul chirurgical

Miomectomia septală stângă (procedeul Morrow) constă în excizia unui segment din SIV subaortic, de la nivelul zonei aferente legăturii dintre valva mitrală și SIV. Miomectomia determină diminuarea semnificativă a gradientului intraventricular, diminuarea severității regurgitării mitrale datorită dispariției SAM, ameliorarea perfuziei miocardice și, implicit, a simptomatologiei. Blocul atrio-ventricular total și apariția defectului septal interventricular sunt principalele complicații care pot surveni. În cazuri selectate, concomitent cu miomectomia se poate realiza și chirurgia valvei mitrale sau bypassul aorto-coronarian la pacienții cu leziuni aterosclerotice și indicație de tratament chirurgical[2,29,99].

Tratamentul intervențional pentru prevenirea morții subite

Defibrilatorul cardiac este recomandat în prevenția secundară a morții subite la pacienții cu CMH, la cei care au supraviețuit unui stop cardiac secundar aritmiilor ventriculare maligne, la cei cu sincope repetitive sau instabilitate hemodinamică din cauza tahicardiei ventriculare și cu speranța de viață mai mare de un an.

Implantarea în prevenția primară se realizează la pacienții cu CMH și risc moderat sau crescut de deces (apreciat pe baza scorurilor de risc specifice). Administrarea beta-blocantelor sau a amiodaronei este indicată în contextul persistenței aritmiilor ventriculare după implantarea defibrilatorului cardiac[2,100,101].

Transplantul cardiac

Reprezintă resursa terapeutică finală, fiind recomandat pacienților cu CMH cu simptomatologie refractară la schemele terapeutice maximale (clasa III-IV NYHA) în lipsa gradientului intraventricular[2].

Evoluție. Complicații

Evoluția CMH este marcată de apariția unor complicații variate și de prezența riscului ridicat de moarte subită. Moartea subită cardiacă, IC, tahiaritmiile (ventriculare ori supraventriculare), endocardita infecțioasă, evenimentele acute tromboembolice sau complicațiile asociate sarcinii sunt principalele cauze care marchează evoluția nefavorabilă a CMH[100].

Incidența morții subite cardiace este de 1-2% anual, în scădere odată cu folosirea instrumentelor clinice de apreciere a riscului de deces și implantării defibrilatoarelor cardiace[2]. Fibrilația ventriculară reprezintă principala cauză de deces. Vârsta tânără, lipsa simptomelor și efortul fizic intens sunt elemente predispozante pentru moartea subită cardiacă. Istoricul familial, tabloul clinic și datele furnizate de investigațiile paraclinice reprezintă principalele elemente utilizate pentru estimarea riscului de moarte subită. Au fost identificați o serie de factori predictori pentru moartea subită în CMH[2,84,102]:

- vârsta tânără (în asociere cu HVS semnificativă, sincope repetitive, aritmii ventriculare);
- prezența tahicardiei ventriculare nesusținute;
- grosimea maximă a pereților VS (≥30 mm la adulți);
- istoricul familial de moarte subită la vârste tinere (la rudele de gradul I, prezența morții subite la mai puțin de 40 de ani);
- sincopele (mai ales la tineri, recurente);
- diametrul atriului stâng (se corelează cu riscul de deces);
- obstrucția la nivelul tractului de ejecție al VS;
- evoluția profilului tensional la testarea de efort (absența creșterii de efort cu minimum 20 mm Hg sau producerea hipotensiunii la efort fizic; risc ridicat de moarte subită, în special la pacienții cu vârsta sub 40 de ani).

Pacienții cu risc moderat sunt cei cu disfuncție sistolică globală, ischemie miocardică dovedită sau anevrism apical, precum și cei cu fibroză miocardică și captare tardivă a gadoliniului în peste 15% din masa VS. Studiile electrofiziologice nu sunt recomandate pentru aprecierea riscului de moarte subită. Dintre mutațiile menționate anterior, cel mai mare risc de moarte subită este asociat mutației genei lanțului greu al β-miozinei și celei al genei troponinei T[2].

IC apare în etapele incipiente ale CMH secundar disfuncției diastolice severe, iar în stadiile avansate are drept substrat fiziopatologic dilatarea cardiacă și disfuncția sistolică biventriculară (care determină reducerea gradientului intraventricular). În evoluție pot apărea regurgitări valvulare semnificative și hipertensiune arterială pulmonară severă. Aritmiile ventriculare sunt frecvente la pacienții cu CMH, estimându-se că 80% dintre ei prezintă extrasistole ventriculare izolate, iar 30% dezvoltă episoade de tahicardie ventriculară nesusținută (rol prognostic negativ direct proporțional cu frecvența episoadelor). Dintre aritmiile supraventriculare, fibrilația atrială este cel mai des întâlnită, având o incidență superioară celei din populația generală. Totodată, este un factor de prognostic negativ în CMH. Pierderea funcției atriale, în asociere cu presiunile de umplere ridicate, poate determina apariția instabilității hemodinamice, manifestată clinic prin hipotensiune arterială, angină pectorală sau edem pulmonar acut. Endocardita infecțioasă completează lista complicațiilor întâlnite în CMH. Afectează predominant pacienții cu forme obstructive, cel mai frecvent valva mitrală, însă au fost raportate și cazuri în care cantonarea procesului infecțios s-a realizat la nivelul sigmoidelor aortice sau al endocardului parietal al SIV. Ecocardiografia transesofagiană este o investigație imagistică obligatorie în aceste cazuri[29,30,100].

Accidentul vascular cerebral sau emboliile periferice sunt complicații tromboembolice asociate fibrilației atriale la pacienții cu CMH. Educația pacientelor cu CMH privind sarcina este importantă, datorită riscului de deces matern și fetal, precum și celui de transmitere a bolii. Obstrucția ușoară sau moderată, în lipsa simptomelor și a disfuncției sistolice, se însoțește de un risc moderat de deces matern și unul moderat de morbiditate, în timp ce obstrucția severă asociată disfuncției sistolice moderate a VS are un risc ridicat de morbi-mortalitate. La pacientele cu CMH și disfuncție sistolică severă, sarcina este contraindicată[2].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul pacienților cu CMH este favorabil, cu o speranță de viață apropiată de cea a populației generale, în contextul managementului terapeutic adecvat. Evoluția este variabilă, astfel încât urmărirea pacienților trebuie individualizată, fiind recomandată evaluarea clinico-paraclinică cel puțin o dată pe an în centre specializate în diagnosticarea și tratarea pacienților cu CMH[2,81,103].

CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

Definiție

Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este o boală miocardică primară definită de creșterea rigidității pereților ventriculari și alterarea umplerii diastolice, în contextul unei grosimi a pereților și a unei funcții sistolice normale[104].

Date epidemiologice

CMR este cea mai rară formă de cardiomiopatie, reprezentând mai puțin de 5% din totalul cazurilor. Prevalența exactă nu a fost stabilită, însă este mai frecventă în rândul populației feminine și la adulți, fără o asociere particulară cu vârsta[105]. În rândul populației pediatrice, se apreciază că aproximativ 2,5-3% dintre cardiomiopatiile diagnosticate au profil restrictiv și se însoțesc de o rată ridicată de deces, de până la 75% în primii 6 ani de la diagnosticare[106-108]. Amiloidoza cardiacă reprezintă principala formă de CMR în Statele Unite ale Americii și afectează ambele sexe în mod egal[109,110]. Spre deosebire de aceasta, sarcoidoza este mai frecvent asociată sexului feminin, cea mai mare incidență globală fiind raportată în Japonia[111,112]. Hemocromatoza are o prevalență de 1:200 de persoane și afectează ambele sexe în mod egal[113].

Clasificarea bolii

CMR poate fi o patologie izolată sau asociată unor afecțiuni diverse, sistemice sau iatrogene (agenți medicamentoși). Clasificarea etiologică împarte CMR în două categorii: cu afectarea miocardului (cardiomiopatii neinfiltrative, infiltrative și boli de depozitare) sau cu afectarea endomiocardului (cardiomiopatii obliterative și neobliterative). În 2008, Societatea Europeană de Cardiologie a propus o altă clasificare, în funcție de agregarea familială, individualizându-se astfel drept categorii principale CMR familiale și cele non-familiale (Fig. 12)[2,7,114,115].

Etiopatogenie

Cauzele CMR sunt multiple, putând fi implicate patologii infiltrative (amiloidoză, sarcoidoză, hiperoxalurie primară), boli de stocare (boala Fabry, boala Gaucher, hemocromatoza ereditară, bolile de stocare a glicogenului), patologii non-infiltrative (forma idiopatică, cardiomiopatia diabetică, sclerodermia, miopatiile miofibrilare sau cele asociate mutațiilor proteinelor sarcomerice) și patologii cu afectare endomiocardică (sindromul carcinoid, fibroza endomiocardică, sindromul hipereozinofilic, diverși agenți

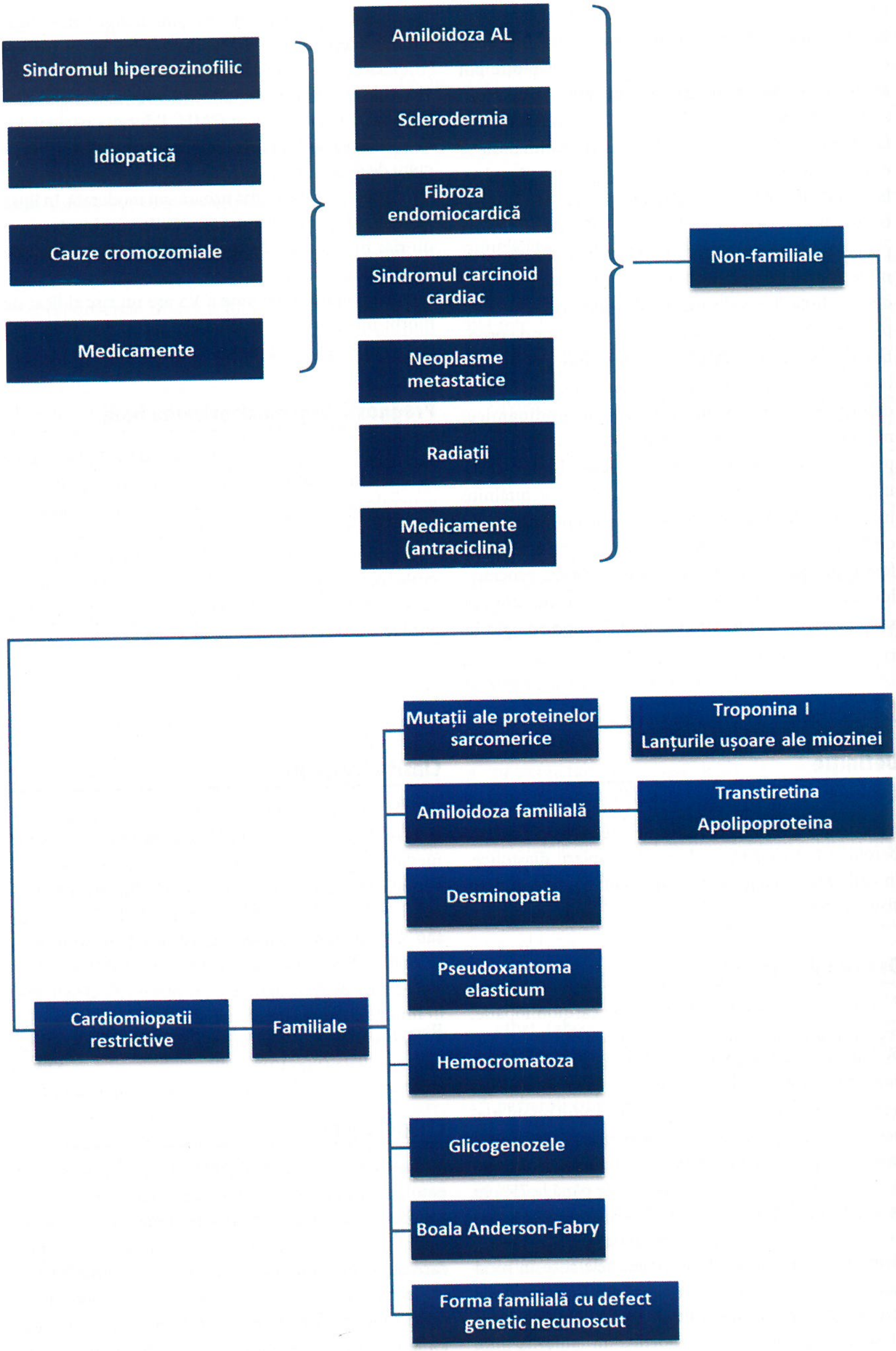

Sindromul hipereozinofilic
Idiopatică
Cauze cromozomiale
Medicamente
Amiloidoza AL
Sclerodermia
Fibroza endomiocardică
Sindromul carcinoid cardiac
Neoplasme metastatice
Radiații
Medicamente (antraciclina)
Non-familiale
Cardiomiopatii restrictive
Familiale
Mutații ale proteinelor sarcomerice
Troponina I
Lanțurile ușoare ale miozinei
Amiloidoza familială
Transtiretina
Apolipoproteina
Desminopatia
Pseudoxantoma elasticum
Hemocromatoza
Glicogenozele
Boala Anderson-Fabry
Forma familială cu defect genetic necunoscut

FIGURA 12. Clasificarea cardiomiopatiei restrictive (adaptat după[2,7])

terapeutici precum serotonina, metisergida, ergotamina, secundar terapiilor oncologice)[2].

Formele ereditare se transmit în principal autozomal dominant, fiind raportate și cazuri cu transmitere autozomal recesivă, X-linkată sau mitocondrială. Principalele anomalii genice identificate au fost cele de la nivelul genelor care codează diverse proteine sarcomerice, precum troponina I tip 3 (TNNI3), troponina T tip 2 (TNNT2), lanțurile grele 7 ale β-miozinei (MYH7), α-actina, α-tropomiozina I sau proteina reglatoare a lanțurilor ușoare 2 de miozină (MYL2). Pe lângă acestea, au fost raportate mutații și la nivelul genelor care codează proteine ale discului Z, precum miopaladina (MYPN) sau titina (TTN)[2,29,116,117].

Aproximativ jumătate din cazurile de CMR sunt asociate unor patologii clinice specifice, dintre care cea mai frecventă formă secundară este amiloidoza cardiacă. Anomaliile genice care afectează gena desminei (DES) au fost identificate la pacienții cu desminopatie care pot asocia CMR cu sau fără afectare musculară scheletică și/sau bloc atrio-ventricular. Anomaliile genice ale transtiretinei (TTR) sunt corelate cu prezența CMR la pacienții cu amiloidoză, iar deficitul de α-galactozidază (GLA) este asociat cu boala Fabry[2,30].

Din punct de vedere anatomopatologic, macroscopic se evidențiază dilatare atrială, dimensiuni normale ale VS și grosime parietală normală sau crescută. Microscopic, principalele elemente identificate au fost fibroza miocardică, prezența infiltratelor, a cicatricilor endomiocardice sau hipertrofia cardiomiocitelor, la care, în funcție de etiologie, au fost asociate și alte elemente caracteristice. Principalele mecanisme implicate în apariția CMR sunt fibroza interstițială, disfuncția miocardică intrinsecă, infiltrarea spațiilor extracelulare, acumularea de material de stocare în interiorul cardiomiocitelor și fibroza endomiocardică[114]. Disfuncția diastolică cu tipar restrictiv (din cauza presiunilor diastolice crescute) este elementul definitoriu al tuturor formelor de CMR. De obicei, presiunile de umplere ale VS sunt mai mari decât cele ale VD cu cel puțin 5 mm Hg. Creșterea presiunilor atriale determină apariția congestiei venoase pulmonare sau sistemice, iar umplerea deficitară a ventriculelor produce scăderea debitului cardiac. Creșterea frecvenței cardiace este un mecanism compensator, însă în timp devine ineficient, din cauza scurtării perioadei de umplere ventriculară[2,30,76,118].

Tabloul clinic

Tabloul clinic în CMR este unul polimorf, dependent de vârsta pacienților, precum și de etiologia cardiomiopatiei. Simptomatologia este asociată congestiei sistemice sau pulmonare, cele mai frecvente acuze fiind reprezentate de dispnee, ortopnee, fatigabilitate, palpitații, disconfort abdominal sau edeme periferice. Examenul fizic pune în evidență tahicardia sau ritmul neregulat, secundar instalării fibrilației atriale, galopul ventricular stâng, precum și semnele specifice IC drepte (turgescența jugularelor, edeme periferice, hepatomegalie, ascită).

Polineuropatia și sindromul de tunel carpian constituie argumente clinice pentru amiloidoză. Pacienții cu miopatii miofibrilare asociază slăbiciune musculară, iar sclerodermia se însoțește de modificări tegumentare caracteristice[2,119-121].

Examenul clinic oferă și o serie de indicii cu rol în algoritmul de diagnostic diferențial al CMR de pericardita constrictivă, precum percepția normală a impulsului apical al VS sau absența zgomotelor pericardice[2,114].

Investigații paraclinice

Probele biologice

Anumiți parametri biochimici oferă indicații etiologice prin modificările caracteristice asociate. Creșterea creatinkinazei apare în patologiile neuromusculare (desminopatie), hemocromatoza se asociază cu creșterea parametrilor metabolismului fierului (fier, feritină, capacitatea de legare a transferinei), iar amiloidoza se definește biologic prin afectare renală, proteinurie și prezența lanțurilor ușoare kappa și lambda. Pacienții cu sarcoidoză prezintă o activitate crescută a enzimei de conversie a angiotensinei, iar la cei cu sclerodermie se evidențiază anomalii autoimune specifice[118,122-124].

Similar celorlalte forme de cardiomiopatie, și în cazul CMR, dozarea periodică a peptidelor natriuretice (BNP și NT-pro-BNP) are valoare diagnostică și prognostică asociată apariției IC. Valori ale BNP de peste 400 pg/ml sau peste 2 000 pg/ml în cazul NT-pro-BNP sunt diagnostice pentru IC[2,30,122].

Electrocardiograma

Electrocardiograma surprinde modificări specifice pentru CMR. Tahicardia sinusală, fibrilația atrială, blocurile de ramură sau tulburările de conducere de diverse grade sunt elemente frecvent prezente pe ECG la pacienții cu CMR. Similar tabloului biologic, există o serie de modificări ale ECG sugestive pentru anumite etiologii. Astfel, pacienții cu desminopatie sau amiloidoză asociază frecvent tulburări de conducere atrio-ventriculare. Pe lângă acestea, în cazul amiloidozei, microvoltajul sau aspectul electrocardiografic de pseudoinfarct în derivațiile precordiale drepte orientează diagnosticul[2,29,125,126].

Radiografia toracică

Dacă în cazul CMH, detaliile oferite de explorarea radiologică nu erau specifice, în cazul CMR, aceasta are rol în conturarea diagnosticului pozitiv sau a celui

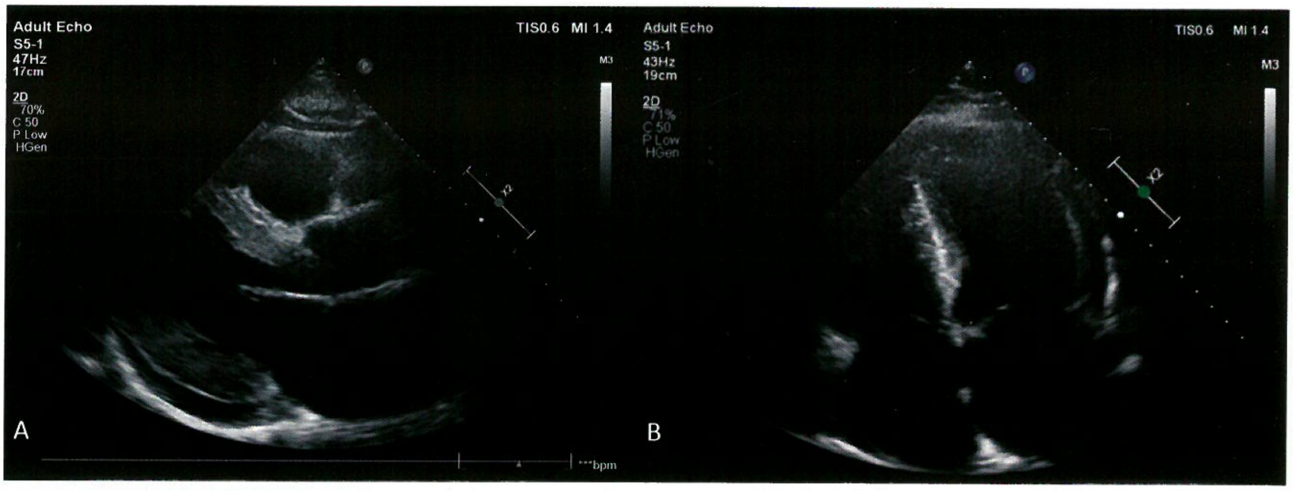


FIGURA 13. Ecocardiografie transtoracică; A. Secțiune parasteral ax lung: aspect strălucitor al SIV, HVS, dilatarea AS; B. Secțiune apical 4 camere: cavitate VS de dimensiuni normale, miocard cu aspect strălucitor, dilatare biatrială (imagini din colecția personală a autorilor).

diferențial. Dilatarea biatrială, prezența semnelor radiologice de congestie pulmonară, ascită sau pleurezie sunt elemente frecvent obiectivate radiologic. Absența calcificărilor pericardice permite diferențierea CMR de pericardita constrictivă[30,127].

Ecocardiografia

Ecocardiografia transtoracică evidențiază o serie de elemente particulare pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al CMR, principala patologie interesată fiind pericardita constrictivă. Caracteristicile ecocardiografice ale CMR sunt cavitatea VS de dimensiuni normale sau ușor reduse, cu funcție sistolică globală prezervată până în stadii avansate, dilatarea biatrială, îngroșarea pereților ventriculari (variabilă în funcție de etiologie), dilatarea venei cave inferioare (secundar presiunilor intraatriale drepte crescute) și disfuncția diastolică (inițial de tip relaxare întârziată, ulterior de tip restrictiv)[120,128,129] (Fig. 13).

Evaluarea funcției diastolice cuprinde patru elemente principale: velocitatea inelului mitral e' (valorile e' septal de sub 7 cm/s și ale e' lateral de sub 10 cm/s sunt patologice), raportul E/e' mediu (raportul de peste 14 este considerat anormal), volumul atriului stâng de peste 34 ml/m^2 și velocitatea maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană (valori patologice, peste 2,8 m/s). Reversibilitatea restricției este apreciată cu ajutorul manevrei Valsalva, în cazul formelor reversibile obiectivându-se creșterea cu cel puțin 0,5 a raportului E/A. Profilul restrictiv clasic asociat CMR este caracterizat de raportul E/A mai mare de 2, cu timpul de decelerare a undei E mai mic de 150 ms și cu timpul de relaxare izovolumică sub 50 ms. Pacienții cu cardiopatie hipertensivă, CMD în stadii finale sau CMH pot prezenta, de asemenea, un profil restrictiv, acesta nefiind deci un element ecocardiografic patognomonic pentru CMR[2,40,76].

Ecocardiografia evidențiază o serie de particularități, care orientează diagnosticul etiologic. Sindromul hipereozinofilic se definește ecocardiografic prin prezența trombozei sau a materialului eozinofilic frecvent la nivelul apexului VS, cu obliterarea acestuia, însă fără asocierea tulburărilor de cinetică *sau* depunerea de material eozinofilic la nivelul valvei mitrale posterioare și regurgitare mitrală asociată. Pacienții cu amiloidoză au un aspect granular strălucitor al miocardului, disfuncție diastolică de tip relaxare alterată, îngroșarea pereților ventriculelor (mai ales SIV), a septului interatrial și a valvelor (cu păstrarea mobilității) sau scăderea deformării și a ratei de deformare miocardică longitudinală anterior apariției disfuncției sistolice. Pacienții cu boala Fabry au frecvent hipertrofie ventriculară simetrică sau asimetrică și ecogenitate ridicată a endocardului, iar cei cu sarcoidoză asociază revărsat pericardic[76].

Imagistica prin rezonanță magnetică

IRM are o precizie superioară ecocardiografiei în evaluarea aspectelor morfologice menționate anterior. Pe lângă rolul diagnostic, această explorare imagistică are un rol și în algoritmul de diagnostic diferențial. Astfel, identificarea depozitelor de fier din miocard, prezente în hemocromatoză, sau creșterea semnalului în zonele miocardice edematoase, în T2, caracteristică sarcoidozei acute, sunt câteva dintre elementele particulare identificabile[2]. Captarea tardivă a gadoliniului este asociată zonelor de fibroză, cicatrice sau infiltrate. Pacienții cu boala Fabry au o captare tardivă a gadoliniului, predominant la nivelul VS postero-latero-bazal, la care se adaugă hipertrofia ventriculară și cea a mușchilor papilari. Localizarea predominant subendocardică, difuză și circumferențială a captării tardive este specifică amiloidozei. Pacienții cu sarcoidoză au o distribuție parcelară, granulomatoasă a contrastului captat tardiv, în timp ce în fibroza endomiocardică, distribuția este endocardică (intermitent cu obliterare apicală)[40,130-132].

Cateterismul cardiac

Rolul principal al acestei explorări invazive este de a măsura presiunea din VS și VD, astfel având rol diagnostic și prognostic prin aprecierea severității. Curbele de presiune au un aspect caracteristic, reprezentat de diminuarea rapidă a acesteia în protodiastolă, urmată de un platou presional *(dip and plateau)*. Dacă în pericardita constrictivă se produce egalizarea presiunilor diastolice, în CMR presiunea din VS este mai mare cu cel puțin 5 mm Hg și poate fi accentuată de efortul fizic, manevra Valsalva sau administrarea de fluide. Ventriculografia pune în evidență lipsa disfuncției sistolice a VS sau a tulburărilor de cinetică parietală[2,30,104,133,134].

Imagistica cu radioizotopi

Amiloidoza și sarcoidoza cardiacă sunt principalele forme de CMR în care imagistica nucleară are aplicații diagnostice. Astfel, radiotrasorii pe bază de fosfor se cantonează la nivelul depozitelor de amiloid, pe baza intensității captării putându-se diferenția formele secundare mutației genei transtiretinei (captare intensă) de cele cu lanțuri ușoare (captare limitată). La pacienții cu amiloidoză, imagistica PET evidențiază acumularea fluoro-dezoxiglucozei la nivelul celulelor inflamatoare, cu un tipar focal[2].

Biopsia endomiocardică

Este o explorare invazivă, cu multiple complicații, astfel încât le este rezervată pacienților la care investigațiile descrise anterior nu au permis formularea diagnosticului pozitiv. Are valoare și în algoritmul de diagnostic diferențial, excluzând pericardita constrictivă, prin evidențierea elementelor caracteristice afectării miocardice prezentate anterior[2,46,135].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv al CMR se bazează pe tabloul clinic și investigațiile paraclinice detaliate anterior, fiind necesară o atenție deosebită acordată evidențierii elementelor particulare, patognomonice diferitelor forme de CMR.

Diagnosticul diferențial

Pericardita constrictivă (PC) reprezintă principala entitate inclusă în algoritmul diagnosticului diferențial. Diferențierea celor două patologii are implicații terapeutice, PC având un management chirurgical specific. Din punctul de vedere clinic, pentru PC pledează semnul Kussmaul și clacmentul pericardic, în timp ce suflurile asociate regurgitărilor mitrală sau tricuspidiană și zgomotul III susțin diagnosticul de CMR. Hipovoltajul este prezent în ambele patologii, însă în cazul PC apare la mai puțin de jumătate din cazuri. Radiografia toracică și ecocardiografia scot în evidență o serie de elemente caracteristice celor două patologii.

Calcificările pericardice prezente radiologic orientează diagnosticul spre PC, fiind mult mai frecvent identificate prin tomografie computerizată (îngroșarea pericardică de peste 3-4 mm în PC și sub 3 mm în CMR). Ecocardiografic, pacienții cu PC au ventricule de dimensiuni normale, cu grosime parietală normală, îngroșare pericardică și uneori lichid pericardic. Umplerea diastolică precoce rapidă determină deplasarea bruscă a SIV. Ecocardiografia *speckle-tracking* evidențiază la pacienții cu PC funcția longitudinală a VS păstrată, cu torsiunea redusă a acestuia și afectarea funcției de scurtare circumferențială. Cateterismul cardiac pune în evidență presiuni de umplere egale în cele două ventricule, iar biopsia miocardică este normală sau surprinde hipertrofia miocitelor ori fibroza miocardică[29,30,120,136].

Forme particulare de CMR

Amiloidoza

Amiloidoza cardiacă este o boală de depozitare, cu afectare sistemică în multe cazuri (inimă, rinichi, ficat, tract digestiv, sistem nervos central și periferic, plămâni, țesuturi moi). Amiloidoza AL (primară) se caracterizează prin depunerea de imunoglobuline cu lanț ușor la nivel cardiac, în timp ce în amiloidoza ATTR apare depunerea amiloidului transtiretină. Amiloidoza ATTR poate avea transmitere ereditară (forma familială) sau senilă. Incidența amiloidozei AL este de 3-9 cazuri/1 milion/an. Până la 80% din pacienții cu amiloidoză AL prezintă afectare cardiacă[2,137,138].

Elementele clinice sugestive pentru diagnosticul de amiloidoză cardiacă sunt polineuropatia, asocierea sindromului de tunel carpian, hipotensiunea ortostatică, la care se adaugă macroglosia, hepatopatia sau tulburările digestive. ECG, ecocardiografia și rezonanța magnetică cardiacă scot în evidență elementele particulare prezentate anterior[2,139-141].

Managementul terapeutic are două componente principale, terapia simptomatică și administrarea agenților specifici, în funcție de tipul de amiloid. Transplantul autolog de celule stem sau chimioterapia (melfalan, dezametazonă, bortezomib, agenți imunomodulatori) sunt opțiunile terapeutice pentru pacienții cu amiloidoză AL. Transplantul cardiac ortotopic se însoțește de o rată redusă de supraviețuire și este dificil de realizat în contextul infiltrării multiplelor organe cu amiloid sau posibilității de afectare a cordului transplantat. În cazul amiloidozei ATTR, în 2011 a fost aprobat în Uniunea Europeană administrarea tafamidisului, un stabilizator al tetramerului de transtiretină, care este administrat la pacienții cu polineuropatie familială ATTR[142]. Datele unor studii recent publicate certifică faptul că tafamidis determină la pacienții cu amiloidoză ATTR reducerea riscului de deces și de spitalizare de orice cauză comparat cu placebo[143,144]. Patisaran și Revusiran sunt potențiali agenți terapeutici (în prezent se desfășoară studii clinice de faza 3) care determină reducerea nivelului seric de TTR prin inhibarea ARN-ului mesager care codează transtiretina[2,29,145,146].

Sarcoidoza cardiacă

Sarcoidoza este o patologie inflamatorie cu afectare sistemică, ce asociază drept marcă morfopatologică granuloame non-cazeoase și celule inflamatorii (limfocite T, fagocite mononucleare) în țesuturile afectate. Cele mai frecvente localizări sunt cea pulmonară (radiologic se obiectivează adenopatii hilare și infiltrate pulmonare), tegumentară și oculară (uveită). Modificările anatomopatologice sau aspectele imagistice evidențiate prin IRM, specifice sarcoidozei, sunt prezente până la 25% dintre pacienți, deși manifestările clinice sunt prezente la un procentaj redus de pacienți, de doar 5%[2,29,147].

Diagnosticul de sarcoidoză cardiacă se poate stabili histopatologic, prin evidențierea granuloamelor necazeoase la nivelul miocardului sau prin metode paraclinice (invazive ori neinvazive) care surprind o serie de modificări particulare patologiei. Astfel, diagnosticul clinic are două componente principale[29,148,149]:

- Diagnosticul pozitiv de sarcoidoză extracardiacă;
- Unul dintre următoarele criterii clinice (după excluderea altor cauze) – ameliorarea clinică la administrarea de agenți imunosupresori sau steroizi (remisiunea tulburărilor de conducere), disfuncție sistolică a VS neexplicată (fracția de ejecție a VS mai mică de 40%), tahicardie ventriculară susținută, tulburări de conducere (blocuri atrio-ventriculare de gradul II Mobitz II sau de gradul III), distribuție parcelară, granulomatoasă a substanței de contrast captate tardiv la IRM sau captare focală la explorarea FDG PET.

Managementul specific al sarcoidozei cardiace include administrarea corticoterapiei (doze inițiale de 30-40 mg de prednison, cu reducerea ulterioară a acestora, durata tratamentului de 9-12 luni). Lipsa ameliorării tabloului clinic impune utilizarea metotrexatului ca agent terapeutic de linia a doua. Tratamentul IC asociate se va realiza în acord cu ghidurile clinice de bună practică ale societăților de profil. Prezența tulburărilor de conducere impune implantarea unui stimulator cardiac, în lipsa remisiunii acestora după administrarea tratamentului specific. În cazul pacienților cu aritmii ventriculare persistente secundar administrării agenților imunosupresori și a tratamentului antiaritmic cu amiodaronă, se poate lua în discuție ablația. Moartea subită cardiacă resuscitată sau prezența aritmiilor ventriculare susținute sunt indicații pentru implantarea unui defibrilator cardiac[2,150].

Hemocromatoza cardiacă

Hemocromatoza cardiacă ereditară este caracterizată de absorbția crescută de fier și acumularea acestuia în diverse organe precum cordul, ficatul, pancreasul sau tegumentul. La nivelul cordului, hemocromatoza determină CMR și apariția unor diverse tulburări de conducere. Transmiterea este autozomal recesivă aproape întotdeauna, iar manifestările cardiace sunt prezente la 15-20% dintre cazuri. În stadiile incipiente, aspectul ecocardiografic este cel caracteristic CMR, în evoluție survenind dilatarea VS și disfuncția sistolică[2,151].

Tabloul clinic este cel al IC, la care se adaugă tulburări de conducere sau aritmii ventriculare care pot reprezenta substratul sincopelor sau al morții subite cardiace. Biologic se evidențiază creșterea nivelurilor serice ale fierului, feritinei (>200-300 ng/ml) și ale saturației transferinei (>45%). Cele mai frecvente mutații responsabile de apariția hemocromatozei cardiace ereditare sunt HFE C282Y și H63D. ECG și metodele imagistice prezentate anterior furnizează elemente particulare, cu rol diagnostic. Biopsia hepatică are valoare diagnostică, însă este rareori utilizată în prezent, datorită progresului tehnologiei și metodelor paraclinice. Managementul terapeutic al pacienților cu hemocromatoză ereditară are drept elemente centrale flebotomiile succesive (în absența anemiei) la pacienții cu valori serice crescute ale feritinei (>200 ng/ml la femei și >300 ng/ml la bărbați). Se recomandă eliminarea săptămânală a unui volum de sânge de aproximativ 500 ml până la atingerea nivelului seric al feritinei de 50 ng/ml. Anemia sau IC congestivă contraindică flebotomia, la acești pacienți managementul terapeutic bazându-se pe administrarea agenților chelatori de fier. Transplantul cardiac reprezintă ultima resursă terapeutică și este recomandat la pacienții aflați în stadii avansate, cu simptomatologie refractară la terapia administrată[2,30,152-154].

Fibroza endomiocardică

Fibroza endomiocardică este o formă de CMR întâlnită predominant la pacienții din regiunile tropicale. Infecțiile, alergiile, diverși agenți toxici sau malnutriția sunt factori predispozanți ai bolii. Morfopatologic, această patologie este caracterizată de fibroză extensivă, care afectează preponderent apexul VS sau al ambelor ventricule. Tabloul clinic este dominat de simptomele și semnele IC stângi și drepte. Datele din literatură accentuează o particularitate clinică a pacienților cu fibroză endomiocardică din Africa, și anume ascita în cantitate mare (asociată malnutriției și hipoalbuminemiei)[2,155]. Ecocardiografic, fibroza apicală, tromboza apicală sau imaginea de obliterare apicală, alături de restricția mușchilor papilari, regurgitările asociate, dilatarea atrială semnificativă și disfuncția diastolică de tip restrictiv, sunt elementele care orientează clinicianul spre fibroza endomiocardică[76]. Dintre toate investigațiile paraclinice, IRM reprezintă „standardul de aur“ în algoritmul diagnostic al acestei patologii, prin detaliile morfologice evidențiate. Cateterismul cardiac evidențiază curbe de presiune cu aspect restrictiv și obliterare la apexul VS prin ventriculografie[156].

Endocardita Loeffler și CMH apicală reprezintă principalele patologii cu care se realizează diagnosticul diferențial. Tratamentul fibrozei endomiocardice include administrarea de diuretice asociate evacuării serozitelor, rezecție endomiocardică sau protezare valvulară[2,157].

Sindroamele hipereozinofilice

Sindroamele alergice, parazitozele, afecțiunile sistemice, cele mieloproliferative sau hipereozinofilia idiopatică reprezintă principalele cauze de hipereozinofilie (eozinofile peste 1500/mm^3 la două măsurători distincte)[132]. Hipereozinofilia persistentă induce în prima etapă miocardita eozinofilică, urmată de faza trombotică, în care se constituie trombusurile murale (predominant la nivelul apexului VS), cu apariția ulterioară a fibrozei hialine și a țesutului cicatricial endocardic, ce induce tiparul restrictiv[2,158].

Ecocardiografic, se constată elemente similare fibrozei endomiocardice, iar IRM cardiacă, standardul de aur paraclinic, descrie trombusurile apicale și structura miocardului. La acestea se adaugă prezența edemului în prima etapă (T2) și priza de contrast tardiv endocardică în etapa secundă, cea fibroasă. Managementul terapeutic respectă principiile generale din CMR, elementele principale fiind administrarea de corticosteroizi sau, ca agenți de fază 2, a imatinibului, hidroxiureei ori a interferonului alfa[2,29,159].

Tratament

Managementul terapeutic al CMR are două componente principale: una simptomatică (tablou clinic de IC stângă și dreaptă) și una etiologică, formele particulare de CMR putând beneficia de terapii specifice. Terapia farmacologică are la bază administrarea diureticelor, cu prudență, pentru a evita apariția hipotensiunii arteriale, a vertijului sau a hipoperfuziei renale. Administrarea beta-blocantelor sau a blocantelor canalelor de Ca^{2+} non-dihidropiridinice se realizează sub monitorizare și titrare atente, pentru a menține debitul cardiac adecvat (în contextul presiunilor de umplere crescute și al volumului bătaie scăzut, frecvența cardiacă ușor crescută are rolul de a menține debitul cardiac adecvat).

Dilatarea biatrială predispune la apariția fibrilației atriale, însă se recomandă menținerea ritmului sinusal cu medicație antiaritmică (amiodaronă sau digitală). La pacienții cu amiloidoză cardiacă nu se recomandă administrarea digitalicelor, din cauza riscului ridicat de toxicitate. Anticoagularea orală este obligatorie, având în vedere dilatarea atrială asociată, precum și prezența disfuncției sau a paraliziei atriului, secundar infiltrării de la acest nivel, ceea ce crește riscul de tromboză. Tulburările de conducere atrio-ventriculare sau aritmiile ventriculare maligne necesită de multe ori implantarea unui stimulator cardiac sau defibrilator cardiac.

Amiloidoza, sarcoidoza și hemocromatoza sunt forme particulare de CMR, cu tratament specific. Tratamentul gamapatiei monoclonale determină regresia afectării cardiace la pacienții cu amiloidoză AL. Tafamidisul este recomandat la pacienții cu amiloidoză ATTR. Tratamentul sarcoidozei cardiace presupune administrarea de imunomodulatoare (corticosteroizi). Flebotomiile sau administrarea de chelatori de fier reprezintă opțiuni terapeutice pentru pacienții cu hemocromatoză[2,29,135,143].

Evoluție. Complicații

CMR are o evoluție variabilă, dependentă de etiologie și de administrarea tratamentului specific, în cazul formelor speciale. În CMR idiopatică, tratamentul simptomatic, hidratarea adecvată și terapia de susținere sunt principalii piloni terapeutici. IC, aritmiile, tromboembolismul pulmonar și hipertensiunea pulmonară reprezintă principalele complicații[120,150]. Prezența unor forme particulare de CMR se poate însoți de manifestări extracardiace specifice[30,120,150].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Similar evoluției, și prognosticul pacienților cu CMR depinde de etiologie. Dintre toate cardiomiopatiile, CMR are prognosticul cel mai rezervat, rata de supraviețuire raportată fiind de 2-5 ani. Educația pacienților joacă un rol important în CMR, sprijinul familiei fiind esențial[2,120].

CARDIOMIOPATIILE ARITMOGENE

Definiție

Cardiomiopatia aritmogenă (CA) se definește prin înlocuirea progresivă a miocitelor cu țesut fibro-grăsos, cu afectare biventriculară și apariția secundară a aritmiilor ventriculare, a morții subite sau a disfuncției ventriculare. În formele tipice, inițial și preponderent are loc afectarea VD, cu apariția secundară a displaziei aritmogene de VD, în evoluție putând fi interesat și VS[2,160].

Date epidemiologice

CA este o patologie diagnosticată frecvent între 15 și 35 de ani, care afectează în special sexul masculin. Multe cazuri sunt asimptomatice, moartea subită fiind de multe ori prima manifestare a bolii, ceea ce face dificilă depistarea incidenței și a prevalenței reale. Studiile epidemiologice realizate în Europa confirmă statutul de patologie rară, prevalența generală fiind de 1:5 000-1:2 000. La adulții tineri, cu vârsta de sub 35 de ani, reprezintă una dintre principalele cauze de moarte subită secundară aritmiilor ventriculare maligne, cu focare ectopice localizate predominant la nivelul VD. O posibilă explicație a afectării predominant a sexului masculin este reprezentată de efectul hormonilor sexuali asupra mecanismelor fiziopatologice sau efectului antrenamentelor fizice (frecvență, intensitate)[30,161,162].

Etiopatogenie

CA este caracterizată de un determinism predominant genetic, transmiterea fiind autozomal dominantă, cu expresie incompletă și penetranță variabilă. Din punct de vedere etiologic, cel mai frecvent sunt implicate mutații ale genelor care codează proteine ale discului intercalat, desmozomi, ceea ce determină din punct de vedere morfopatologic anomalii electro-mecanice miocardice, inflamație, apoptoză și necroză, ceea ce duce în timp la apariția atrofiei miocardice progresive și la infiltrare fibro-grăsoasă. Genele implicate pot fi clasificate în gene desmozomale (obiectivate la 60% dintre pacienți – plakofilina 2, desmoplakina, desmogleina 2, desmocolina 2) sau non-desmozomale (demina, laminina A/C, fosfolambanul, receptorul cardiac al ryanodinei, titina etc.)[2,29,163-165].

Tabloul clinic

Tabloul clinic al CA este variabil, dependent de diferiți parametri, precum cei demografici (vârsta) sau stadiul patologiei, fiind dominat de manifestările asociate prezenței aritmiilor ventriculare și producerea morții subite cardiace. Au fost individualizate patru faze ale CA.

Faza preclinică – se caracterizează prin minime modificări structurale, cu prezența sau absența aritmiilor ventriculare, și în care diagnosticarea CA este posibilă prin intermediul imagisticii multimodale avansate.

Faza electrică – este marcată de prezența unor acuze asociate tulburărilor aritmice, precum palpitațiile sau sincopele de efort. În multe cazuri, moartea subită cardiacă este prima manifestare clinică. Statusul proinflamator semnificativ poate reprezenta substratul durerilor toracice anterioare resimțite de pacienții cu CA. Tulburările aritmice pot fi precipitate de creșterea temperaturii sau de variațiile umidității. Unii pacienți prezintă un tablou clinic similar miocarditei sau infarctului miocardic (dureri toracice anterioare, dinamică enzimatică, modificări ale ECG la nivelul segmentului ST și undei T, lipsa leziunilor coronariene asociate).

Faza de IC, cu semne și simptome asociate afectării cordului drept predominant, care apare la vârsta de 40-50 de ani. IC globală este consecința afectării ambelor ventricule. Prezența acesteia justifică includerea CMD în algoritmul diferențial al pacienților cu displazie aritmogenă de VD[2,29,30,166,167].

Afectarea biventriculară – afectarea VS și VD concomitentă. Suspiciunea de diagnostic trebuie ridicată la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și modificări ECG în derivațiile drepte.

Investigații paraclinice

Electrocardiograma

ECG evidențiază modificări la peste 90% dintre pacienți, frecvent fiind obiectivate unde T negative în derivațiile V1-V4, fără asocierea blocului de ramură dreaptă (criteriu minor de diagnostic). Prezența undelor T negative în toate derivațiile precordiale sugerează afectarea VS. Particularitățile ECG sugestive pentru CA sunt blocul de ramură dreaptă, QRS cu durata mărită în derivațiile V1-V3 comparativ cu V6, și prezența undei epsilon, cu substrat morfopatologic zonele de țesut fibro-adipos și zonele de conducere intraventriculară încetinite, care constituie substratul circuitelor de reintrare ale aritmiilor ventriculare. Deși este un criteriu major de diagnostic, unda epsilon este prezentă doar la 30% dintre pacienții cu CA. O ECG normală nu exclude diagnosticul de CA. Infarctul miocardic de VD sau sarcoidoza cardiacă sunt patologii ce afectează VD și la evaluarea cărora se poate evidenția electrocardiografic prezența unor pseudo-unde epsilon. Criteriile de diagnostic electrocardiografic sunt prezentate în Fig. 14[2,168].

Ecocardiografia transtoracică

Ecocardiografia transtoracică este o investigație esențială pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al CA. Disfuncția VD regională sau globală (mai frecvent la nivelul apexului sau al peretelui anterior), dilatarea VD, tulburările de contractilitate de tip diskinetic sau anevrismele (în special la nivelul tractului de ejecție al VD) reprezintă principalele aspecte evidențiate la pacienții cu displazie aritmogenă de VD. Presiunea în artera pulmonară este scăzută, ca urmare a disfuncției sistolice a VD. Evaluarea excursiei sistolice a inelului tricuspidian, măsurarea diametrului bazal al VD în secțiunea apical 4 camere sau aprecierea funcției longitudinale a VD completează lista parametrilor cu rol în evaluarea funcționalității VD. Ecocardiografia de contrast are o precizie superioară în identificarea modificărilor ecocardiografice prezentate anterior. Similar parametrilor ECG, criteriile ecocardiografice de diagnostic (majore și minore) sunt prezentate în Fig. 14[2,40,76,169,170].

Imgistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Această explorare imagistică este superioară ecocardiografiei în evidențierea particularităților morfologice sau funcționale din CA, în prezent fiind considerată „standardul de aur" în evaluarea funcțiilor sistolice biventriculare. Pe lângă disfuncția VD, rezonanța magnetică evidențiază prezența depozitelor adipoase intramiocardice, a inflamației și fibrozei miocardice. Subțierea parietală, prezența anevrismelor sau contracțiile asincrone sunt argumente imagistice pentru CA, evidențiate cu ajutorul IRM cardiace. Prezența grăsimii este sugerată de evidențierea semnalului hiperintens intramiocardic la secvența T1. IRM contribuie și la stratificarea riscului aritmic, la purtătorii mutațiilor specifice CA, aritmiile susținute fiind asociate modificărilor structurale identificate prin IRM cardiacă[171-173].

Angiografia VD

Această metodă evidențiază dilatarea VD și tulburările de cinetică segmentare (kinezie sau diskinezie), cel mai frecvent la nivelul infundibulului, apexului sau segmentului subtricuspidian[2,174].

Tomografia computerizată

Tomografia computerizată oferă detalii morfologice și funcționale similare ecocardiografiei sau rezonanței magnetice. Efectuată anterior procedurii intervenționale de ablație a aritmiei ventriculare, permite evaluarea grăsimii tisulare asociate cu voltajul epicardic diminuat și localizarea substratului aritmic.

Studiul electrofiziologic

Stimularea ventriculară programată din timpul studiului electrofiziologic este utilizată pentru inducerea aritmiilor ventriculare din CA. Utilizarea unor hărți electro-anatomice permite caracterizarea superioară a substratului aritmic.

Biopsia endomiocardică

Biopsia endomiocardică evidențiază elementele histopatologice tipice. Dispunerea segmentară a leziunilor specifice poate duce la rezultate fals negative, în timp ce țesutul adipos poate induce rezultate fals pozitive[2,30].

Diagnosticul pozitiv

Ținând cont de criteriile majore și minore detaliate în Fig. 14, diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza prezenței a două criterii majore *sau a* unui criteriu major și a două criterii minore *sau a* patru criterii minore. Testarea genetică și analiza istoricului familial contribuie la stabilirea diagnosticului pozitiv. Numărul de mutații este direct proporțional cu severitatea fenotipului și cu riscul de apariție a aritmiilor maligne sau a morții subite cardiace[2,174,175].

CA cu dominanță stângă nu are criterii de diagnostic definite în prezent. Principala patologie cu care se realizează diagnosticul diferențial este CMD, sugestive fiind prezența aritmiilor ventriculare provenite de la nivelul VS, precoce în evoluție, fără corelare directă cu gradul de dilatare a acestuia. Unda epsilon este prezentă în derivațiile infero-laterale. Ecocardiografic, este prezentă dilatarea și disfuncția VS (raportul VD/VS subunitar), VS cu miocard cu aspect non-compactat lateral și anomalii de cinetică la nivelul acestuia. Din punct de vedere genetic, anomaliile desmozomale sunt întâlnite la un procentaj mai mic de pacienți, de doar 30%[40,167].

Clasificarea bolii

CA se individualizează în trei forme particulare: forma clasică, cu afectare predominantă a VD (displazia aritmogenă de VD), și două forme non-clasice (cu afectare biventriculară sau predominant ventriculară stângă). Studiile anatomopatologice evidențiază afectarea VS la aproximativ 75% dintre cazuri. CA este o patologie eterogenă, astfel încât în practica de zi cu zi este dificilă indivizualizarea formelor prezentate anterior, frecvent existând diverse expresii fenotipice, elemente sugestive pentru afectarea atât a VS, cât și a VD.

În displazia aritmogenă a VD, infiltrarea grăsoasă apare predominant la nivelul tracturilor de ejecție și de intrare ale VD, precum și la apexul acestuia, ceea ce conturează aspectul sugestiv de triunghi displazic. În timp, afectarea este difuză, ajungând să intereseze tot VD (care devine dilatat), uneori în asociere cu VS. Infiltrarea tipică este evidențiată inițial subepicardic, ulterior survenind o extindere transmurală. Displazia aritmogenă a VD nu afectează în general mușchii

	Criterii majore	Criterii minore
Disfuncția globală/regională, modificări structurale		
Ecocardiografie 2D	Akinezie, diskinezie, anevrism regional VD + 1 dintre următoarele criterii (evaluate în telediastolă) • Tractul de ejecție al VD ≥ 32 mm (≥19 mm/m^2 indexat la SC) (parasternal ax lung) • Tractul de ejecție al VD ≥ 36 mm (≥21 mm/m^2 indexat la SC) (parasternal ax scurt) sau *fractional area change* ≤ 33%	Akinezie, diskinezie, anevrism regional VD + 1 dintre următoarele criterii (evaluate în telediastolă) • Tractul de ejecție al VD ≥ 29 mm și <32 mm (≥16 mm/m^2 și <19 mm/m^2 indexat la SC) (parasternal ax lung) • Tractul de ejecție al VD ≥ 32 mm și <36 mm (≥18 mm/m^2 și <21 mm/m^2 indexat la SC) (parasternal ax scurt) sau *fractional area change* >33% și ≤ 40%
Rezonanță magnetică nucleară cardiacă	Akinezie/diskinezie regională/contracție dissincronă VD +1 dintre: volumul telediastolic VD ≥110 ml/m^2 (gen masculin) și ≥100 ml/m^2 (gen feminin) (indexat la SC) sau fracția de ejecție a VD ≤ 40%	Akinezie/diskinezie regională/contracție dissincronă VD +1 dintre: volumul telediastolic VD ≥100 și <110 ml/m^2 (gen masculin) și ≥90 și <100 ml/m^2 (gen feminin) (indexat la SC) sau fracția de ejecție a VD >40% și ≤45%
Angiografie VD	Akinezie, diskinezie, anevrism regional VD	
Caracterizarea tisulară a peretelui ventricular	Miocite reziduale <60% prin analiza morfometrică (sub 50% prin estimare) Înlocuire fibroasă a miocardului peretelui liber al VD în cel puțin 1 probă, cu/fără înlocuirea adipoasă a țesutului la biopsia endomiocardică	Miocite reziduale 60-75% prin analiza morfometrică (sub 50-65% prin estimare) Înlocuire fibroasă a miocardului peretelui liber al VD în cel puțin 1 probă, cu/fără înlocuirea adipoasă a țesutului la biopsia endomiocardică
Anomalii ale repolarizării	Unde T negative în derivațiile precordiale drepte sau pe un teritoriu mai extins la persoanele cu vârsta de peste 14 ani (în absența blocului de ram drept cu QRS ≥ 120 ms)	Unde T negative în V1-V2 la persoanele cu vârsta de peste 14 ani (în absența blocului de ram drept cu QRS ≥120 ms) sau în V4-V6 Unde T negative în V1-V4 la persoanele cu vârsta de peste 14 ani (bloc de ramură dreaptă complet)
Anomalii ale depolarizării/conducerii	Unda epsilon în derivațiile precordiale drepte	Potențiale ventriculare tardive prin EKG cu mediere de semnal ≥1 din 3 parametri (QRS cu durata ≥ 110 ms la înregistrarea standard) Durata QRS filtrat ≥ 114 ms Durata QRS terminal <40 µV ≥38 ms Voltajul *root-mean-square* în 40 ms terminale ≤20 µV Durata activării terminale a QRS ≥55 ms (de la nadirul undei S până la sfârșitul QRS, inclusiv R' în V1-V3 în absența blocului de ramură dreaptă complet)
Aritmii	Tahicardie ventriculară susținută sau nesusținută cu aspect de BRS cu ax superior	Tahicardie ventriculară susținută sau nesusținută din tractul VD cu aspect de bloc de ram st\ng cu ax inferior/necunoscut Peste 500 extrasistole ventriculare la monitorizarea Holter EKG timp de 24 de ore
Istoric familial	Diagnostic definit la o rudă de gradul I pe baza criteriilor actuale de diagnostic Diagnostic definit histopatologic autopsic/intervenția chirurgicală a rudelor de gradul I Prezența unei mutații patogene asociată/potențial asociată cu CAVD la pacientul investigat	Istoric pozitiv la o rudă de gradul I la care nu se pot aplica criteriile de diagnostic Moarte subită prematură (sub 35 de ani) din cauza CAVD la o rudă de gradul I Diagnostic histopatologic pozitiv sau conform criteriilor actuale la o rudă de gradul II

FIGURA 14. Criteriile de diagnostic al displaziei aritmogene de VD (adaptat după[174]) (VD, ventriculul drept; SC, suprafața corporală; ECG, electrocardiogramă)

papilari, trabeculele și SIV. Un alt aspect caracteristic este atrofia musculară, ce reprezintă substratul alternanței dintre grosimile pereților (subțire și gros), predominant la nivelul zonei subtricuspidiene și al tractului de ejecție al VD.

Forma clinică cu afectare biventriculară se definește prin prezența implicării precoce și similară a ambelor ventricule, care poate fi evidențiată prin metode avansate de imagistică multimodală, de tipul rezonanței magnetice cardiace sau al ecocardiografiei *speckle tracking*. Evoluția este spre IC globală, iar aritmiile sunt surprinse pe ECG sau prin monitorizarea Holter ECG de la debut. Forma cu dominanță stângă se definește prin afectarea predominantă a VS (subepicardic sau medio-ventricular la nivelul peretelui postero-lateral), implicarea VD fiind minimă[163,176,177].

Diagnosticul diferențial

Principalele patologii incluse în algoritmul de diagnostic diferențial sunt sarcoidoza (granuloame pulmonare, intervalul PR alungit, tulburări de conducere de grad înalt, tahicardie ventriculară al cărei focar este situat în apexul VD), miocardita, infarctul de VD (rezonanța magnetică cardiacă – priză tardivă de contrast miocardic de tip ischemic endo-epicardic), CMD idiopatică (scăderea funcției sistolice longitudinale precoce, priză de contrast tardiv la nivel septal medio-ventricular), tahicardia ventriculară idiopatică a tractului de ejecție al VD (diagnostic diferențial dificil în stadiile incipiente, mutație la nivelul inhibitorului proteinei G), sindromul Brugada (bloc de ramură dreaptă și supradenivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale drepte, fără modificări la evaluarea imagistică), boli cardiace congenitale cu suprasarcină de VD sau cordul sportivului[29,162,178].

Tratament

Reducerea riscului de moarte subită cardiacă reprezintă dezideratul central al managementului terapeutic în CA, ceea ce va determina într-un plan secund ameliorarea tabloului clinic de IC și creșterea calității vieții. La pacienții cu CA se recomandă restricția activității fizice de tipul competițiilor sportive de anduranță (clasa I), indicație extinsă și pentru rudele cu mutații prezente, însă cu fenotip negativ (indicație clasa IIa)[2,179].

Tratamentul farmacologic se bazează pe administrarea medicației antiaritmice (beta-blocante de primă intenție, amiodaronă) alături de managementul IC conform ghidurilor clinice de bună practică[5]. Nu se recomandă administrarea cu rol profilactic a beta-blocantelor la purtătorii de mutații genetice asociate CA. Amiodarona (administrată în monoterapie sau asociată beta-blocantelor) are cea mai mare eficiență la pacienții cu tahicardie ventriculară simptomatică, însă fără un rol dovedit în prevenirea morții subite cardiace. Defibrilatorul automat implantabil se recomandă la pacienții cu un episod de moarte subită cardiacă resuscitată și profilactic la cei cu disfuncție sistolică severă ventriculară (fracția de ejecție a VS/VD ≤35%, aria fracționată a VD ≤17%), indiferent de prezența aritmiilor ventriculare (indicație clasa I). Ablația cu radiofrecvență se recomandă la pacienții cu tahicardii ventriculare incesante, frecvente, simptomatice, precum și la pacienții cu intervenții corecte ale defibrilatorului cardiac, în contextul terapiei maximale cu amiodaronă (indicație clasa I) sau fără aceasta (indicație clasa IIa). Ablația nu are rol curativ și nu previne apariția morții subite cardiace. Rata de recurență a aritmiilor ventriculare este de 50-70% la 5 ani de la intervenție, ca urmare a evoluției naturale a patologiei[5].

Managementul IC include standard inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (sau blocante ale receptorilor de angiotensină), beta-blocante și diuretice. Prezența trombusurilor intracavitare sau a tromboembolismului venos impune anticoagularea orală cronică. Transplantul cardiac are indicații limitate, fiind rareori recomandat la pacienții cu IC terminală sau cu tulburări aritmice necontrolate (inclusiv prin intermediul ablației)[2,5,30,170].

Evoluție. Complicații

Evoluția pacienților cu CA este marcată de riscul asociat de producere a evenimentelor aritmice potențial fatale. O parte dintre pacienți dezvoltă IC ca urmare a disfuncției sistolice biventriculare, ceea ce în timp duce la deces[2,160].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul pacienților cu CA depinde de mai mulți factori, clinici și paraclinici deopotrivă, precum severitatea aritmiei, gradul disfuncțiilor sistolice asociate sau istoricul personal de moarte subită resuscitată (cel mai frecvent prin fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară susținută). Rata de supraviețuire în CA este superioară cardiomiopatiei de etiologie ischemică (80% la 5 ani)[160]. Au fost identificați mai mulți factori de risc, majori și minori. Factorii prognostici majori sunt reprezentați de istoricul de sincope inexplicabile, aritmiile ventriculare la monitorizarea Holter ECG (tahicardie ventriculară nesusținută, evidențiată si la testarea de efort, sau peste 1 000 extrasistole ventriculare/24 de ore), vârsta mai mică de 35 de ani la diagnosticare, prezența undelor T inversate în derivațiile precordiale stângi și în teritoriul inferior, modificările fragmentului QRS (diminuarea amplitudinii sau fragmentarea acestuia), inductibilitatea aritmiilor ventriculare la studiul electrofiziologic, prezența modificărilor sugestive la explorarea prin rezonanță magnetică cardiacă (alături de extensia fibrozei și a țesutului grăsos) sau regurgitarea tricuspidiană severă.

Pacienții cu CA trebuie monitorizați periodic, semnalele de alarmă fiind inversiunile undelor T sau modificările segmentului ST asociate sindromului de citoliză miocardică. Rudele de gradele I și II ale pacienților cu CA și eveniment acut trebuie evaluate începând cu vârsta de 10-12 ani. Se recomandă efectuarea ECG, a ecocardiografiei, a monitorizării Holter ECG și a rezonanței magnetice cardiace la intervale de 1-3 ani până la vârsta de 30 de ani și ulterior anual până la vârsta de 40 de ani[2,160,174].

MIOCARDITELE

Definiție

Miocardita reprezintă inflamația miocardului care apare secundar acțiunii unor antigeni externi (patogeni diverși, toxine, agenți terapeutici) sau interni (procese autoimune secundare prezenței autoantigenilor). În sens larg, inflamația caracterizează și însoțește toate formele de leziune miocardică, de la ischemie la traumatisme sau cardiomiopatii cu determinare genetică[180].

Definiția miocarditei include diverse criterii histopatologice în centrul cărora există prezența celulelor inflamatoare și a necrozei miocitelor pe același fragment tisular, obținut prin biopsie miocardică și examinat la microscop. De-a lungul timpului au fost propuse diverse criterii histologice, criteriile Dallas definind miocardita idiopatică drept prezența infiltratului inflamator al miocardului cu necroză și/sau degenerarea miocitelor adiacente, care nu sugerează prezența leziunii ischemice asociată bolii cardiace coronariene. Infiltrația anormală este definită drept prezența a mai mult de 14 leucocite/mm^2, dintre care mai mult de 4 monocite/mm^2 și cel puțin 7 limfocite T CD3 pozitive/mmc[2,30,181].

Date epidemiologice

Incidența și prevalența reală a miocarditei sunt dificil de estimat, din cauza variabilității criteriilor de definire și secundar faptului că în cele mai multe situații miocardita este un diagnostic de excludere, iar biopsiile endomiocardice sunt efectuate rar, din cauza lipsei criteriilor diagnostice specifice. Datele clinice existente certifică faptul că în ultimul deceniu incidența a fost în creștere la nivel mondial, rata de deces fiind mai mare în rândul pacienților de sex masculin (5-6 cazuri la 100 000 de locuitori)[12,182]. Miocardita afectează mai des bărbații, vârsta medie la diagnosticare fiind de aproximativ 40 de ani. Datele privind prevalența sunt variabile la nivel mondial, de la 10,2 cazuri la 100 000 de locuitori în Chile până la 105,6 cazuri la 100 000 de locuitori în Albania. La nivel global, incidența miocarditelor este de 8-10 cazuri/100 000 de locuitori, iar prevalența de 131 cazuri/1 milion de persoane. Datele epidemiologice în creștere față de ultimul deceniu sunt explicabile prin progresul metodelor de diagnostic, în special al tehnicilor moleculare. Acest aspect explică creșterea incidenței cu 62% în anul 2019, comparativ cu 1990[2,183].

Etiopatogenie

Etiologia miocarditelor este variabilă, fiind incriminați variați factori:

- *Cauze infecțioase* – virusuri (cel mai frecvent miocardita apare secundar infecției cu adenovirus, Coxsackie B, citomegalovirus, virusul imunodeficienței umane – HIV), bacterii și afecțiuni bacteriene (cel mai des incriminate: difteria, reumatismul articular acut, infecțiile streptococice, *Trypanosoma cruzi* – miocardita din boala Chagas, *Borrelia burgdorferi* – cardita din boala Lyme).
- *Cauze non-infecțioase* – reacții de hipersensibilitate la diferiți agenți terapeutici (medicație cu viză antiepileptică, antidepresive, antibiotice, alopurinol), toxice cardiace (alcool, droguri – cocaină, interferon α, chimioterapice – antracicline, fluorouracil), radioterapie, hipotermie, patologii reumatologice (lupus eritematos sistemic), patologii sistemice (sarcoidoză, vasculite).

Infecția virală reprezintă cea mai frecventă cauză de miocardiă, infecția bacteriană generând miocardită într-un procentaj mai redus de cazuri. Miocardita limfocitară este cea mai comună formă de miocardită în Europa. Există o serie de situații clinice particulare, în care anamneza detaliată oferă sugestii etiologice de diagnostic. Infecția cu HIV determină afectare miocardică în mai mult de jumătate din cazuri. Administrarea dobutaminei poate determina apariția miocarditei eozinofilice și trebuie întreruptă în momentul prezenței eozinofiliei sau a disfuncției ventriculare stângi. Hipereozinofilia prezentă la pacienții cu fibroză endomiocardică Löffler poate fi asociată cu apariția miocarditei hipereozinofilice[30,184].

Din punct de vedere fiziopatologic, miocardita evoluează în trei etape distincte:

1. Faza inițială (primele 4 zile după inoculare), în care sunt evidente efectele citotoxice directe ale virusului. Histologic se evidențiază necroză miocitară, frecvent fără inflamație asociată.
2. Faza secundară (zilele 4-14), definită de apariția răspunsului imun (inițial prin stimularea răspunsului imun natural înnăscut și ulterior prin imunitatea dobândită). Histopatologic, această etapă este definită de prezența infiltratului inflamator și a necrozei, ca urmare a creșterii producției de citokine.
3. Faza terțiară (din a 14-a zi de evoluție până la potențiala cronicizare), definită de apariția reacției autoimune și de trecerea de la răspunsul mediat de infecție la cel cronic autoimun. Principalele celule care mediază procesele fiziopatologice sunt limfocitele T, care acționează atât asupra antigenelor virale, cât și a celor proprii expuse secundar necrozei miocitare. Anticorpii anticardiaci sunt responsabili de menținerea răspunsului imun inclusiv după eliminarea genomului viral. Histopatologic, zonele de citoliză miocardică pot fi încă prezente alături de infiltrate limfocitare focale sau difuze care în timp vor determina apariția zonelor de fibroză miocardică.

Miocardita acută este caracterizată de prezența remodelării cardiace. Aceasta apare atât secundar acțiunii directe a virusului, cât și prin creșterea producției de citokine care, prin activarea metaloproteinazelor, a colagenazelor și a elastazelor, determină deteriorarea citoscheletului și producția de factori de stimulare a fibrozei[29,30,76,185].

Tabloul clinic

Tabloul clinic al pacientului cu miocardită este variabil, de la forme total asimptomatice, la care diagnosticul este sugerat de prezența modificărilor ECG, până la forme clinice cu acuze polimorfe, frecvent fiind prezente durerea toracică anterioară, aritmiile sau semnele și simptomele specifice insuficienței cardiace.

Debutul bolii este variabil, în funcție de vârsta pacientului. Astfel, la copii și tineri miocardita are debut acut, în timp ce la populația adultă sau la vârstnici debutul este frecvent insidios, iar tabloul clinic este conturat în jurul insuficienței cardiace.

Durerea toracică anterioară poate fi de tip anginos (însoțită de modificări caracteristice ECG, de tip supradenivelare a segmentului ST) sau poate fi asimilată pericarditei, secundar inflamației epicardice transmise și la nivel pericardic. Examenul clinic pune în evidență prezența galopului protodiastolic, a tahicardiei, a distensiei jugularelor sau a edemelor gambiere. Există și o serie de elemente clinice particulare sugestive pentru anumite etiologii, precum adenopatiile (miocardită sarcoidozică), poliartrita, coreea, eritemul marginat și nodulii subcutanați (reumatismul articular acut) sau rash-ul pruriginos maculo-papulos (miocardita eozinofilică)[2,30,186].

În cazul miocarditelor prezente în populația pediatrică, tabloul clinic devine manifest la 6-12 ani după diagnosticare, cel mai frecvent prin apariția cardiomiopatiei dilatative care necesită transplant cardiac[12].

Clasificarea bolii

Tabloul clinic și modalitatea de debut sunt criterii pe baza cărora se realizează clasificarea miocarditei în trei forme clinice principale – acută, fulminantă sau cronic activă, detaliate în cele ce urmează.

La pacienții cu *miocardită acută*, debutul este nespecific, cu acuze precum fatigabilitate, dispnee de efort sau palpitații (aritmii). Prezența durerii toracice anterioare asociată citolizei miocardice (troponina crescută), modificărilor ECG și ecocardiografice (prezența tulburărilor de cinetică) impun diagnosticul diferențial cu sindroamele coronariene acute. Tabloul clinic poate include uneori și manifestări nespecifice, precum febră, frisoane sau mialgii.

Debutul în *miocardita fulminantă* este acut, sugestiv prin prezența insuficienței cardiace sau a șocului cardiogen, iar rezoluția modificărilor histopatologice este completă în majoritatea cazurilor. Prezența edemului inflamator se traduce prin grosimea crescută a pereților ventriculari, cu dilatarea minimă a cavităților, la evaluarea ecocardiografică. *Miocardita cronic activă* are debut insidios, fiind diagnosticată frecvent la vârstnici. Tabloul clinic este dominat de acuze precum fatigabilitatea sau dispneea. Biopsia endomiocardică evidențiază la majoritatea pacienților elemente sugestive pentru forma acută, însă variabil pot fi prezente și elemente de fibroză (responsabile de evoluția spre cardiomiopatie restrictivă) sau de necroză miocardică[184,187].

O situație clinică particulară este reprezentată de *miocardita cu celule gigante*, în care evoluția este rapid progresivă, nefavorabilă (supraviețuirea sub 6 luni), iar tabloul clinic este dominat de semnele și simptomele de insuficiență cardiacă. Histopatologic, se evidențiază celule gigante și inflamație activă. Un procentaj limitat de pacienți răspunde favorabil la terapia imunosupresoare agresivă, însă în majoritatea cazurilor evoluția este spre necesitatea transplantului cardiac[2,188].

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice sunt divizate în două categorii principale – neinvazive și invazive. Principalele explorări neinvazive recomandate la pacienții cu suspiciune clinică de miocardită sunt:

- Probele biologice – se recomandă evaluarea uzuală a markerilor de citoliză miocardică la toți pacienții la care există suspiciune clinică. Datele din literatura de specialitate au demonstrat existența unei relații direct proporționale între nivelul seric al acestora, severitatea patologiei și prognosticul pe termen scurt. Pe lângă aceștia, se recomandă evaluarea uzuală a creatininei serice, a lactatului seric și a TGO. Prezența cardiomiopatiei dilatative se însoțește de valori crescute ale NT-pro-BNP. Inflamația se traduce biologic prin creșterea markerilor inflamatori tradiționali (proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor). De asemenea, s-a evidențiat creșterea nivelului seric al unor markeri inflamatori precum TNF-α, interleukinele sau interferonul γ, care se corelează cu prognosticul pacienților. Prezența unor elemente particulare la examenul clinic impune evaluări serice suplimentare, precum teste pentru colagenoze, lupus eritematos sistemic sau sclerodermie[2,29,30].
- Electrocardiograma – frecvent se remarcă prezența tahicardiei sinusale, modificări de fază terminală (segmentul ST, unde T negative), modificări sugestive pentru pericardită, tulburări de ritm (supraventriculare și ventriculare) sau de conducere. Prezența blocului de ramură stângă sau a undelor Q se corelează cu un risc crescut de deces sau cu severitate ridicată, ce impune necesitatea transplantului cardiac.
- Radiografia toracică – poate să fie normală sau să evidențieze cardiomegalie[2,29].
- Ecocardiografia – modificările ecocardiografice sunt variabile, putând fi prezente aspecte specifice cardiomiopatiilor (dilatativă, hipertrofică sau restrictivă). La pacienții cu miocardită acută, frecvent se constată ecocardiografic prezența dilatării VS, alături de diminuarea sfericității acestuia și a funcției sistolice. În faza inițială, caracterizată de inflamație localizată și edem tisular, tulburările de cinetică nu sunt evidente în explorarea 2D, motiv pentru care se recomandă evaluarea funcției sistolice longitudinale prin metode ecocardiografice de tip *strain*. Prezența unui trombus la nivelul VS, a anevrismului tranzitoriu sau a lichidului pericardic sunt alte aspecte obiectivate. Se recomandă efectuarea ecocardiografiei, pentru excluderea unor alte cauză de insuficiență cardiacă sau pentru diferențierea formelor de miocardită acută fulminantă de cea non-fulminantă, prin prezența dilatării mai limitate a VS și a hipertrofierii mai semnificative. Disfuncția VD este un factor predictor negativ al necesității de transplant cardiac sau al decesului. Se recomandă evaluarea rezervei contracile prin ecocardiografie de stres cu dobutamină[2,29,30,40].
- Tehnicile izotopice – scintigrama cu anticorpi monoclonali anti-miozină marcați cu Indiu-111 are o sensibilitate de peste 90% în detectarea necrozei miocardice, însă specificitatea este limitată (aproximativ 30%). Similar, imagistica nucleară cu Galiu-67 localizează infiltratele miocardice celulare importante, având însă o specificitate redusă. Aceste tehnici imagistice nu se efectuează uzual, singura excepție fiind suspiciunea clinică de sarcoidoză cardiacă[2].
- Rezonanța magnetică – această metodă imagistică are rol în identificarea zonei de biopsie endomiocardică, principalele modificări obiectivate fiind creșterea intensității semnalului miocardului originar și global în T2 din cauza edemului, creșterea gadoliniului precoce în miocardul global, între miocard și mușchiul scheletic în T1, și prezența cel puțin a unei leziuni focale cu distribuție regională non-ischemică în gadoliniul T1. Prezența unui singur criteriu din cele trei menționate anterior sau existența suspiciunii clinice de miocardită în contextul unui debut precoce impun reluarea explorării imagistice între zilele 7 și 14 de boală[2,30,185].

Principalele investigații invazive cu rol diagnostic sunt coronarografia și biopsia endomiocardică.

- Coronarografia are rol de excludere a etiologiei aterosclerotice coronariene pentru insuficiența cardiacă nou-apărută, fiind de asemenea recomandată la toți pacienții cu tablou clinic, modificări biologice (creșterea enzimelor de citoliză miocardică), electrocardiografice (modificări ale segmentului ST) sau ecocardiografice (tulburări de cinetică parietală) sugestive pentru un sindrom coronarian acut[2].
- Biopsia endomiocardică reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul de certitudine, nefiind însă indicată la toți pacienții cu suspiciune clinică de miocardită, ca urmare a sensibilității reduse datorate leziunilor focale, dispunerii frecvente a acestora la nivelul peretelui lateral al VS, care este greu accesibil pentru biopsiere, precum și gradului ridicat de variabilitate între observatori. Conform Societății Europene de Cardiologie, biopsia endomiocardică are recomandare de clasa I (nivelul de dovezi B) în două situații particulare[29,46]:
  1. La pacienții cu suspiciune de miocardită fulminantă (diagnostic diferențial cu miocardita cu celule gigante, miocardita eozinofilică necrozantă) – insuficiență cardiacă nou-instalată, cu o durată de mai puțin de două săptămâni, cu degradare hemodinamică, indiferent de prezența dilatării VS la ecocardiografie.
  2. La pacienții cu suspiciune de miocardită cu celule gigante – tablou clinic sugestiv de insuficiență cardiacă instalat de două săptămâni până la trei luni, la care ecocardiografic se

constată dilatarea VS, în asociere cu prezența aritmiilor ventriculare, a blocurilor atrio-ventriculare de gradul II sau III nou-instalate, lipsa de răspuns la terapia administrată timp de 7-14 zile.

Există și alte situații clinice particulare cu indicații de ghid pentru efectuarea biopsiei endomiocardice (clasele IIa sau IIb), precum miocardita sarcoidotică sau idiopatică granulomatoasă, miocardita hiperreactivă eozinofilică, cea fulminantă sau limfocitară. Proba obținută va fi analizată din punct de vedere histologic, imunohistologic și pentru detecția genomului viral. Din punct de vedere histologic, se realizează diferențierea dintre miocardita activă și cea la limită (în care nu se obiectivează zone de citoliză miocardică)[46].

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, criteriile histopatologice pentru diagnosticarea miocarditei la prima biopsie sunt următoarele:

- Miocardită acută – infiltrat inflamator (peste 14 leucocite/mm^2), necroză miocitară, degenerare importantă, pot fi prezente și zone de fibroză;
- Miocardită cronică – infiltrat inflamator (peste 14 leucocite/mm^2), necroză miocitară, degenerare redusă, pot fi prezente și zone de fibroză;
- Miocardită absentă – fără infiltrat inflamator sau prezența la nivelul acestuia a mai puțin de 14 leucocite/mm^2.

Analiza imunohistologică are la bază identificarea și cuantificarea inflamației din punct de vedere fenotipic. Tehnicile de biologie moleculară (PCR) permit identificarea genomului viral. Cele mai frecvente complicații care pot apărea în timpul biopsiei endomiocardice (până la 5% dintre cazuri) sunt pneumotoraxul, reacțiile vaso-vagale, hemoragiile sau cele asociate procedurii *per se*, precum aritmiile cardiace, tulburările de conducere, perforarea cardiacă urmată de tamponadă cardiacă sau chiar deces[2,29,30].

Diagnosticul pozitiv

Ca parte a strategiei diagnostice la pacienții cu suspiciune clinică de miocardită, s-a propus un algoritm de diagnostic ce include patru categorii distincte de criterii:

1. Parametri clinici (prodrom viral, febră, fatigabilitate, dispnee de efort, durere toracică anterioară, palpitații, sincopă, tablou clinic de insuficiență cardiacă);
2. Criterii asociate modificărilor structurale sau funcționale, în absența etiologiei ischemice:
   - aspecte ecocardiografice – tulburări de cinetică, dilatare cardiacă, hipertrofie localizată;
   - biologice – citoliză miocardică – creșterea nivelului seric al troponinelor *high-sensitivity* >0,1 ng/ml;
   - scintigramă pozitivă cu Indiu-111 anti-miozină și coronarografie normală sau absența ischemiei reversibile la scintigrama de perfuzie.
3. Criterii imagistice la rezonanța magnetică – menționate anterior;
4. Biopsia endomiocardică (cele mai specifice criterii de diagnostic) – prezența criteriilor Dallas, identificarea genomului viral prin PCR sau hibridizare *in situ*.

Prezența unui singur criteriu din cele patru categorii face posibil diagnosticul de miocardită. Identificarea a două categorii menține suspiciunea de diagnostic, în prezența elementelor din trei categorii, acesta devenind probabil. Prezența simultană a criteriilor din toate cele patru categorii este însoțită de o probabilitate crescută de diagnostic.

Stabilirea diagnosticului pozitiv impune în continuare precizarea tipului de miocardită și clasificarea acesteia drept acută (activă), fulminantă sau cronică, pe baza elementelor clinice[2,29,189].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul miocarditei este în majoritatea cazurilor unul de excludere. Având în vedere tabloul clinic și explorările paraclinice prezentate anterior, principalele entități cu care se realizează diagnosticul diferențial sunt alte cauze de durere toracică, insuficiență cardiacă acută și insuficiență respiratorie acută: sindroamele coronariene acute, pericardita, embolia pulmonară, disecția de aortă, tamponada cardiacă, edemul pulmonar acut sau pneumonia[187].

De asemenea, este importantă și realizarea diferențierii între formele de miocardită cu semnificație clinică precum *boala Chagas* (determinată de infecția cu *Trypanosoma cruzi*, prezintă drept particularități ecocardiografice hipokinezia peretelui posterior al VS și apariția anevrismului apexului VS), *miocardita eozinofilică* (poate asocia eozinofilie sistemică și endocardită fulminantă necrozantă), *sarcoidoza cardiacă* (apare la mai puțin de 10% dintre pacienții cu forma pulmonară, poate exista evoluția negativă, cu apariția blocului atrio-ventricular complet, a tahicardiilor ventriculare sau a CMD), *miocardita cu celule gigante* (unii pacienți asociază *miastenia gravis*, timom sau boala Crohn), *cardita Lyme* (clinic se remarcă rash de tip eritem migrator, tablou clinic de gripă, artrită, cardită, afectare neurologică; ECG – bloc atrio-ventricular) sau *miocardita peri-/post-partum* (persistența insuficienței cardiace impune transplantul cardiac)[2,187,189].

Tratament

La pacienții cu miocardită activă, scopul tratamentului este vindecarea bolii inflamatorii, ameliorarea funcției cardiace, managementul tulburărilor de ritm și de conducere și prevenirea morții subite. Având în vedere evoluția imprevizibilă a pacienților cu miocardită, se recomandă monitorizarea acestora în unitatea de supraveghere și tratament avansat pentru pacienții cardiaci. Perioada acută impune repausul la pat, urmat de lipsa activităților fizice intense în următoarele luni de la remisiunea episodului acut.

Tratamentul medicamentos al pacienților cu miocardită și manifestări de insuficiență cardiacă sau cardiomiopatie dilatativă se realizează conform recomandărilor formulate de Societatea Europeană de Cardiologie[5], cu agenți inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină II), beta-blocante (acționează și prin limitarea expresiei genice a citokinelor la nivelul miocardului), diuretice, vasodilatatoare (nitroglicerină sau niseritidă). Se recomandă atenție la administrarea digitalicelor, din cauza efectului proaritmic. Menținerea funcției ventriculare este un deziderat central al terapiei la această categorie de pacienți, un procentaj limitat dintre aceștia având nevoie de suport hemodinamic, medicație vasopresoare și, în cazuri critice, de balon de contrapulsație sau dispozitive de asistare ventriculară[2,29,30].

În cazul *formelor acute, ușoare sau moderate*, la populația adultă nu se recomandă administrarea uzuală a terapiei imunosupresoare, cu excepția formelor particulare, precum miocardita cu celule gigante, sarcoidoza cardiacă, miocardita eozinofilică, sau a formelor asociate patologiilor inflamatorii ale țesutului conjunctiv. Se recomandă administrarea prednisonului 1,25 mg/kg/zi în formele acute, doză care este diminuată ulterior cu 0,15 mg/kg/zi după o lună. Ca agenți antivirali se pot administra aciclovir, ganciclovir, foscarnet sau amantadină. Medicația imunomodulatoare include afereza imunoadsorbtivă precum și administrarea de interferon, globuline umane, pentoxifilină sau citokine (IL-6). Prezența fibrilației atriale, a episoadelor embolice, a anevrismelor și a trombozelor (boala Chagas) impune administrarea tratamentului anticoagulant. Cazurile cu evoluție nefavorabilă necesită transplant cardiac, care se recomandă a fi efectuat după remisiunea etapei infecțioase și inflamatorii acute[2,29].

Managementul aritmiilor ventriculare sau al tulburărilor de conducere – dispariția aritmiilor se constată după câteva săptămâni, tratamentul medicamentos al acestora fiind recomandat a se realiza cu amiodaronă, sotalol sau, după necesitate, prin implantarea unui defibrilator cardiac, inclusiv în contextul prezenței inflamației active. La pacienții cu miocardită acută apar blocuri atrio-ventriculare de grad înalt ce impun monitorizarea ECG atentă. Administrarea *antiinflamatoarelor nesteroidiene* se evită în etapa acută, deoarece interferează cu vindecarea miocardului, putând duce inclusiv la exacerbarea procesului inflamator și, astfel, la creșterea riscului de deces. Vaccinarea antivirală poate fi o terapie preventivă specifică miocarditelor cu virusuri curente[2,29,184].

Evoluție. Complicații

Din punct de vedere evolutiv, miocarditele pot evolua sub forma a trei scenarii clinice distincte – vindecare (apare la aproximativ jumătate dintre pacienți în 2-4 săptămâni), evoluție spre disfuncție cardiacă progresivă, cu apariția în timp a insuficienței cardiace congestive (secundar remodelării cardiace) și a tulburărilor de ritm sau de conducere (25% dintre cazuri), ori agravarea bruscă, cu apariția instabilității hemodinamice și creșterea riscului de deces. Apariția disfuncției ventriculare și agravarea acesteia cresc în timp necesitatea transplantului cardiac sau riscul de deces. Administrarea terapiilor specifice la pacienții cu forme particulare ameliorează prognosticul la această categorie de pacienți[2,185].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul variază în funcție de forma clinică (acută, fulminantă, cronic activă) și de gradul disfuncției VS. Prezența cardiomiopatiei dilatative se însoțește de un risc mai mare de transplant cardiac sau deces, principalul factor de prognostic negativ fiind disfuncția biventriculară. Formele fulminante apar mai des la copii sau la nou-născuți și se însoțesc de un prognostic rezervat. Dintre toate formele de miocardită, cea cu celule gigante are prognosticul cel mai rezervat. Ameliorarea disfuncției ventriculare și negativarea genomului viral sunt factori de prognostic pozitiv pe termen lung. Din punct de vedere clinic, vârstele aflate la extremități, episoadele sincopale, durata prelungită a complexului QRS, prezența fibrilației atriale sau disfuncția sistolică și tabloul clinic specific unei etiologii particulare sunt factori nefavorabili la pacienții cu miocardită, care vin în completarea celor anteriori[2,29,190].

Se recomandă monitorizarea periodică a pacienților cu miocardită, inclusiv după remisiunea etapei acute, din cauza inflamației cronice persistente care poate determina apariția cardiomiopatiei dilatative. După episodul acut, se recomandă monitorizarea clinică și paraclinică (biologic, ECG, ecocardiografic) la 1-3 luni, cu formularea de recomandări generale (care să includă și informații privind activitatea fizică) și terapia medicamentoasă recomandată[2,29,30].

DE REȚINUT

- Cardiomiopatiile reprezintă un grup de afecțiuni miocardice primare, care au drept element comun o serie de anomalii structurale și funcționale ale mușchiului cardiac, fără a asocia însă afectare coronariană, hipertensiune arterială, valvulopatii sau patologii cardiace congenitale ce ar putea reprezenta substratul anomaliilor identificate.
- La pacienții cu CMD, până la 25% dintre cazurile cu determinism genetic sunt datorate mutațiilor la nivelul titinei.
- În CMD, dozarea peptidelor natriuretice se realizează atât cu scop diagnostic, cât și în cursul evaluărilor ulterioare, pentru monitorizarea terapiei la pacienții cu tablou clinic de IC.
- În CMH, cel mai frecvent întâlnite sunt mutațiile genelor care codează lanțul greu al beta-miozinei și cel al proteinei C reglatoare a miozinei, care determină aproximativ 50% dintre cazurile de CMH.
- Boala Anderson-Fabry și tezaurismozele sunt cele mai frecvente cardiomiopatii de tip fenocopie.
- CMH are agregare familială în aproximativ două treimi din cazuri.
- În cazul pacienților cu CMH, cel mai mare risc de moarte subită este asociat mutației genei lanțului greu al β-miozinei și celei a genei troponinei T.
- Mavacamten este prima terapie specifică, aprobată de FDA pentru pacienții cu CMHO, ce determină ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea calității vieții sau a statusului funcțional.
- Aproximativ jumătate din cazurile de CMR sunt asociate unor patologii clinice specifice, dintre care cea mai frecventă formă secundară este amiloidoza cardiacă.
- Elementele clinice sugestive pentru diagnosticul de amiloidoză cardiacă sunt polineuropatia, asocierea sindromului de tunel carpian, hipotensiunea ortostatică, la care se adaugă macroglosia, hepatopatia sau tulburările digestive.
- Afectarea cardiacă din hemocromatoză (15-20% dintre cazuri) duce la apariția tulburărilor de conducere.
- Anemia sau IC congestivă contraindică flebotomia, managementul terapeutic la acești pacienți bazându-se pe administrarea agenților chelatori de fier.
- Fibroza endomiocardică este caracterizată de fibroză extensivă, care afectează preponderent apexul VS sau al ambelor ventricule. Tabloul clinic este dominat de simptomele și semnele IC stângi și drepte.
- Cardiomiopatia aritmogenă se definește prin înlocuirea progresivă a miocitelor cu țesut fibro-grăsos, cu afectare biventriculară și apariția secundară a aritmiilor ventriculare, a morții subite sau a disfuncției ventriculare.
- Definiția miocarditei include diverse criterii histopatologice, în centrul cărora există prezența celulelor inflamatorii și a necrozei miocitelor pe același fragment tisular obținut prin biopsie miocardică și examinat la microscop.
- Biopsia endomiocardică reprezintă standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului de certitudine la pacienții cu suspiciune clinică de miocardită.
- Vârstele aflate la extremități, episoadele sincopale, durata prelungită a complexului QRS, prezența fibrilației atriale sau disfuncția sistolică și prezența tabloului clinic specific unei etiologii particulare sunt factori nefavorabili la pacienții cu miocardită.

Bibliografie

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841–2.
2. Ginghina C. Mic tratat de cardiologie. Ed. a II-a. Editura Academiei Române. 2017.
3. Șahan E, Șahan S, Karamanlıoğlu M, Gul M, Tufekcioğlu O. The MOGE(S) classification : A TNM-like classification for cardiomyopathies. *Herz.* 2016;41(6):503–6.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2023 May 6];145(18). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726.

6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807–16.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270–6.
8. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes. *J Intern Med.* 2019;286(4):362–72.
9. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1850–8.
10. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1448–58.
11. Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Fail Rev.* 2022;27(4):1173–91.
12. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636–48, 2648a–2648d.
13. Dai H, Much AA, Maor E, et al. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;8(1):50–60.
14. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):1–19.
15. Ababio Y, Kelly SP, Angeli FS, et al. Prevalence and clinical burden of idiopathic dilated cardiomyopathy in the United States. *Am J Med Open.* 2023;100038.
16. Coughlin SS, Gottdiener JS, Baughman KL, et al. Black-white differences in mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Washington, DC, dilated cardiomyopathy study. *J Natl Med Assoc.* 1994;86(8):583–91.
17. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Cooper HA, Carson PE, Domanski MJ. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 1999 ;340(8):609–16.
18. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10092):400–14.
19. Gherli HM, Ahmad A, Shamieh M, Alkharrat L. Study of dilated cardiomyopathy and its correlation to age, sex, risk factors, and clinical manifestations in patients of Damascus Hospital. [Internet]. In Review; 2022 Nov [cited 2023 May 2]. Available from: https://www.researchsquare.com/article/rs-2227690/v1
20. Mallavarapu A, Taksande A, Mallavarapu A, Taksande A. Dilated cardiomyopathy in children: early detection and treatment. Cureus [Internet]. 2022 Nov 4 [cited 2023 May 2];14(11). Available from: https://www.cureus.com/articles/113136-dilated-cardiomyopathy-in-children-early-detection-and-treatment
21. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(7):619–28.
22. Masarone D, Kaski JP, Pacileo G, et al. Epidemiology and clinical aspects of genetic cardiomyopathies. *Heart Fail Clin.* 2018;14(2):119–28.
23. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531–47.
24. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015;17(5):405–24.
25. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl.* 1994;344(8925):773–7.
26. Caforio AL, Bonifacio E, Stewart JT, et al. Novel organ-specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(7):1527–34.
27. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet.* 2010;375(9716):752–62.
28. Merlo M, Stolfo D, Caiffa T, Pivetta A, Sinagra G. Clinical presentation, spectrum of disease, and natural history. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019 [cited 2023 May 6]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553846/

29. Libby. Braunwald'S Heart Disease: A Textbook Of Cardiovascular Medicine (8th Edition). Elsevier (A Division of Reed Elsevier India Pvt. Limited); 2008.
30. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine [Internet]. 2nd ed. Oxford University PressOxford; 2009 [cited 2023 May 2]. Available from: https://academic.oup.com/book/43686
31. Harding D, Chong MHA, Lahoti N, et al. Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *J Intern Med.* 2023;293(1):23–47.
32. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006541.
33. Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain natriuretic peptide and its biochemical, analytical, and clinical issues in heart failure: anarrative review. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 2];9. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00692
34. Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1097–107.
35. Merlo M, Zaffalon D, Stolfo D, et al. ECG in dilated cardiomyopathy: specific findings and long-term prognostic significance. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2019;20(7):450–8.
36. Momiyama Y, Mitamura H, Kimura M. ECG characteristics of dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 1994;27(4): 323–8.
37. Dähnert W. Radiology review manual. 5. ed. Philadelphia, Mass.: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 1202 p.
38. Richter C, Richter K, Boewer V. Significant X-ray patterns in cardiomyopathy--an approach improving noninvasive diagnosis. *Cor Vasa.* 1990;32(4):290–301.
39. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. Saunders/Elsevier; 2009. 1833 p.
40. Zamorano JL, Bax J, Knuuti J, et al., editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging [Internet]. 3rd ed. Oxford University Press; 2021 [cited 2023 May 6]. Available from: https://academic.oup.com/esc/book/35494
41. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(25):2996–3010.
42. Mitropoulou P, Georgiopoulos G, Figliozzi S, Klettas D, Nicoli F, Masci PG. Multi-Modality imaging in dilated cardiomyopathy: with a focus on the role of cardiac magnetic resonance. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:97.
43. de Melo EFP, Cintra RÁ, Biselli B, et al. Clinical use of coronary angiography and magnetic nuclear resonance imaging in the diagnosis of ischemic cardiomyopathy. *Rev Bras Cardiol Invasiva* Engl Ed. 2013;21(3):276–80.
44. Metra M, Nodari S, Trussardi E, Vizzardi E, Cas LD. [Dilated cardiomyopathy: indication and role of invasive evaluation]. *Ital Heart J* Suppl Off J Ital Fed Cardiol. 2002;3(4):412–8.
45. Elbadawi A, Elgendy IY, Ha LD, et al. National trends and outcomes of endomyocardial biopsy for patients with myocarditis: from the National Inpatient Sample Database. *J Card Fail.* 2018;24(5):337–41.
46. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116(19):2216–33.
47. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(11):1095–102.
48. Merlo M, Daneluzzi C, Mestroni L, Cannatà A, Sinagra G. Historical Terminology, Classifications, and Present Definition of DCM. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019 [cited 2023 May 6]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553853/
49. Altinier A, Paldino A, Gigli M, Pappalardo A, Sinagra G. Current management and treatment. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019 [cited 2023 May 6]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553842/
50. Notaristefano F, Ambrosio G. Defibrillator and non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a never ending story. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Supplement_B):B5–6.
51. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med.* 2017;43:1–5.
52. Rodrigues P, Santos-Ribeiro S, Teodoro T, et al. Association between alcohol intake and cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(13):1452–62.
53. Amor-Salamanca A, Guzzo-Merello G, González-López E, et al. Prognostic impact and predictors of ejection fraction recovery in patients with alcoholic cardiomyopathy. *Rev Espanola Cardiol* . Engl Ed. 2018;71(8):612–9.
54. Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG) the A for EPC (AEPC) and the German Society for Gender Medicine (DGesGM), Authors/Task Force Members, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R,

et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147–97.

55. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):767–78.
56. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *BMJ.* 2019;k5287.
57. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(35):2671–9.
58. Bellinger AM, Arteaga CL, Force T, et al. Cardio-oncology: how new targeted cancer therapies and precision medicine can inform cardiovascular discovery. *Circulation.* 2015;132(23):2248–58.
59. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology.* 2010;115(2):155–62.
60. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639–42.
61. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. *J Clin Oncol* Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28(8):1276–81.
62. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):372–89.
63. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med.* 2004;116(1):63–5.
64. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733–79.
65. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;142(25):e558–631.
66. Cirino AL, Ho C. Hypertrophic cardiomyopathy overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 May 7]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/
67. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* Off J Am Coll Med Genet. 2015;17(11):880–8.
68. Burns C, Bagnall RD, Lam L, Semsarian C, Ingles J. Multiple gene variants in hypertrophic cardiomyopathy in the era of next-generation sequencing. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(4):e001666.
69. Makavos G, Kairis C, Tselegkidi ME, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2019;24(4):439–59.
70. Frey N, Luedde M, Katus HA. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(2):91–100.
71. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(3):191–200.
72. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation.* 1995;92(7):1680–92.
73. Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(11):651–75.
74. Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8s1:CMC.S15717.
75. Wigle ED. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(6):709–14.
76. Ginghină C, Jurcuţ R, Popescu BA. Esenţialul în ecocardiografie. Vol. 2. Bucureşti, Editura Medicală Antaeus; 2013.
77. Maron BJ. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in patients with obstructive or nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1983;4(suppl F):73–91.
78. Mandeş L, Roşca M, Ciupercă D, Popescu BA. The role of echocardiography for diagnosis and prognostic stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr.* 2020;18(3):137–48.
79. Erden M, van Velzen HG, Menting ME, et al. Three-dimensional echocardiography for the assessment of left ventricular geometry and papillary muscle morphology in hypertrophic cardiomyopathy. *J Ultrasound.* 2018;21(1):17–24.
80. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Ferrer V, et al. Cardiopulmonary exercise test in patients with hypertrophic cardiomyopathy: asystematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2312.
81. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(24):2761–96.

82. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;121(3):445–56.
83. Cambronero F, Marín F, Roldán V, Hernández-Romero D, Valdés M, Lip GYH. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *Eur Heart J.* 2009;30(2):139–51.
84. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):390–414.
85. Hoss S, Habib M, Silver J, et al. Genetic testing for diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy mimics: yield and clinical significance. *Circ Genomic Precis Med.* 2020;13(2):e002748.
86. Kato TS, Noda A, Izawa H, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation.* 2004;110(25):3808–14.
87. Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral JA, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;114(9):1383–9.
88. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol.* 2001;88(1):53–8.
89. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1999;20(2):93–102.
90. Verlinden NJ, Coons JC. Disopyramide for hypertrophic cardiomyopathy: apragmatic reappraisal of an old drug. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2015;35(12):1164–72.
91. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498.
92. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;397(10293):2467–75.
93. Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 Feb [cited 2023 May 5]. Report No.: NCT04349072. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04349072
94. Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy [Internet]. American College of Cardiology. [cited 2023 May 7]. Available from: https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2022/04/01/02/42/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2fClinical-Trials%2f2022%2f04%2f01%2f02%2f42%2fVALOR-HCM
95. Mateo JJS, Gimeno JR. Alcohol septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018(3):30.
96. Zheng X, Yang B, Hui H, Lu B, Feng Y. Alcohol septal ablation or septal myectomy? An updated systematic review and meta-analysis of septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 7];9. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.900469
97. Radu AD, Cojocaru C, Onciul S, et al. Cardiac resynchronization therapy and hypertrophic cardiomyopathy: acomprehensive review. *Biomedicines.* 2023;11(2):350.
98. Leung C, Fifer M, Singh J, Parks K. Cardiac resynchronization therapy in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and symptomatic heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2017;23(8):S71.
99. Hang D, Nguyen A, Schaff HV. Surgical treatment for hypertrophic cardiomyopathy: a historical perspective. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(4):318–28.
100. Marian AJ. Contemporary treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(3):194–204.
101. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298(4):405–12.
102. O'Mahony C, Elliott P, McKenna W. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(2):443–51.
103. Dominguez F, Sanz-Sánchez J, García-Pavía P, Zorio E. Follow-up and prognosis of HCM. Glob Cardiol Sci Pract. 2018(3):33.
104. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1130–48.

105. Rapezzi C, Ortolani P, Traini AM, et al. Restrictive cardiomyopathies. *Cardiol Rome Italy.* 1993;38(12 Suppl 1):283–8.

106. Ditaranto R, Caponetti AG, Ferrara V, et al. Pediatric restrictive cardiomyopathies. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 5];9. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.745365

107. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;115(5):658–76.

108. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: ascientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 2 [cited 2023 May 5];140(1). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000682

109. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):819–37.

110. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):221.

111. Costabel U, Wessendorf TE, Bonella F. Epidemiology and clinical presentation of sarcoidosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2017;234(6):790–5.

112. Nunes H, Freynet O, Naggara N, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):428–41.

113. Loréal O, Cavey T, Robin F, Kenawi M, Guggenbuhl P, Brissot P. Iron as a therapeutic target in HFE-related hemochromatosis: usual and novel aspects. *Pharm Basel Switz.* 2018;11(4):131.

114. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022;43(45):4679–93.

115. Albakri A. Restrictive cardiomyopathy: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management. Pediatr Dimens [Internet]. 2018 [cited 2023 May 7];3(2). Available from: http://www.oatext.com/restrictive-cardiomyopathy-a-review-of-literature-on-clinical-status-and-meta-analysis-of-diagnosis-and-clinical-management.php

116. Cimiotti D, Budde H, Hassoun R, Jaquet K. Genetic restrictive cardiomyopathy: Causes and consequences—an integrative approach. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):558.

117. Szczygiel JA, Michalek P, Franaszczyk M, et al. Diagnostic utility of genetic testing in restrictive cardiomyopathy a single refferal centre experience. *Eur Heart J.* 2021;42(Supplement_1):ehab724.1788.

118. Rammos A, Meladinis V, Vovas G, Patsouras D. Restrictive cardiomyopathies: the importance of noninvasive cardiac imaging modalities in diagnosis and treatment—asystematic review. *Radiol Res Pract.* 2017;2017:e2874902.

119. Maurer MS, Ruberg FL. Early diagnosis of cardiac amyloidosis by carpal tunnel surgery: is it all in the wrist? *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2051–3.

120. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):819–37.

121. Benotti JR, Grossman W, Cohn PF. Clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation.* 1980;61(6):1206–12.

122. Leya FS, Arab D, Joyal D, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1900–2.

123. Ainslie GM, Benatar SR. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: sensitivity and specificity in diagnosis: correlations with disease activity, duration, extra-thoracic involvement, radiographic type and therapy. *QJM Int J Med.* 1985;55(3–4):253–70.

124. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998;338(22):1592–600.

125. Damy T, Maurer MS, Rapezzi C, et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart.* 2016;3(1):e000289.

126. Zangwill S, Hamilton R. Restrictive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(s2):S41–3.

127. Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. Hurst's the Heart, 14th Edition: Two Volume Set. McGraw Hill Professional; 2017. 2613 p.

128. Liu S, Ma C, Ren W, et al. Regional left atrial function differentiation in patients with constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: a study using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(8):1529–36.

129. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, Holmes DR. Constrictive pericarditis in the modern era. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):315–9.

130. Bogaert J. Clinical cardiac MRI. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2012.

131. Quarta G, Sado DM, Moon JC. Cardiomyopathies: focus on cardiovascular magnetic resonance. *Br J Radiol.* 2011;84(special_issue_3):S296–305.

132. Gupta A, Singh Gulati G, Seth S, Sharma S. Cardiac MRI in restrictive cardiomyopathy. *Clin Radiol.* 2012;67(2):95–105.

133. Higano ST, Azrak E, Tahirkheli NK, Kern MJ. Hemodynamic rounds series II: Hemodynamics of constrictive physiology: Influence of respiratory dynamics on ventricular pressures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;46(4):473–86.

134. Sorajja P. Invasive hemodynamics of constrictive pericarditis, restrictive cardiomyopathy, and cardiac tamponade. *Cardiol Clin.* 2011;29(2):191–9.

135. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1149–66.

136. Garcia MJ. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(17):2061–76.

137. Crotty TB, Li CY, Edwards WD, Suman VJ. Amyloidosis and endomyocardial biopsy: Correlation of extent and pattern of deposition with amyloid immunophenotype in 100 cases. *Cardiovasc Pathol.* 1995;4(1):39–42.

138. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, et al. Cardiac amyloidosis- a review of current literature for the practicing physician. *Clin Cardiol.* 2021;44(3):322–31.

139. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: ascientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(1):e7–22.

140. Pour-Ghaz I, Bath A, Kayali S, et al. A review of cardiac amyloidosis: presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(12):101366.

141. Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(7):1227–36.

142. Stern LK, Patel J. Cardiac amyloidosis treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 18(2):59–72.

143. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007–16.

144. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022;15(1):e008193.

145. Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2019;34(9):1460–6.

146. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: areview of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(12):1323–41.

147. Kouranos V, Sharma R. Cardiac sarcoidosis: state-of-the-art review. *Heart.* 2021;107(19):1591–9.

148. Aggarwal NR, Snipelisky D, Young PM, Gersh BJ, Cooper LT, Chareonthaitawee P. Advances in imaging for diagnosis and management of cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2015;jev142.

149. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm.* 2014;11(7):1305–23.

150. Okada DR, Smith J, Derakhshan A, et al. Ventricular arrhythmias in cardiac sarcoidosis. *Circulation.* 2018;138(12):1253–64.

151. Joshi PK, Patel SC, Shreya D, et al. Hereditary hemochromatosis: a cardiac perspective. *Cureus.* 13(11):e20009.

152. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation.* 2011;124(20):2253–63.

153. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev.* 2014;22(2):56–68.

154. Cabrera E, Crespo G, VanWagner LB. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *JAMA.* 2022;328(18):1862.

155. Grimaldi A, Mocumbi AO, Freers J, et al. Tropical endomyocardial fibrosis: natural history, challenges, and perspectives. *Circulation.* 2016;133(24):2503–15.

156. Beaton A, Mocumbi AO. Diagnosis and management of endomyocardial fibrosis. *Cardiol Clin.* 2017;35(1):87–98.

157. Khalil SI. Endomyocardial fibrosis: diagnosis and management. *J Vasc Diagn Interv.* 2020;8:1–9.

158. Mankad R, Bonnichsen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart Br Card Soc.* 2016;102(2):100–6.

159. Ogbogu P, Rosing DR, Horne MK. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):457–75.

160. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):e301–72.

161. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9671):1289–300.

162. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy—an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):237–53.

163. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1414–29.

164. McNally E, MacLeod H, Dellefave-Castillo L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 May 8]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1131/

165. van Lint FHM, Murray B, Tichnell C, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-associated desmosomal variants are rarely de novo: segregation and haplotype analysis of a multinational cohort. *Circ Genomic Precis Med.* 2019;12(8):e002467.

166. Pilichou K, Thiene G, Bauce B, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:33.

167. Alblaihed L, Kositz C, Brady WJ, Al-Salamah T, Mattu A. Diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Emerg Med.* 2023;65:146–53.

168. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Br Card Soc.* 2000;83(5):588–95.

169. Lindström L, Wilkenshoff UM, Larsson H, Wranne B. Echocardiographic assessment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(1):31–8.

170. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1773–81.

171. te Riele AS, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):50.

172. Malik N, Mukherjee M, Wu KC, et al. Multimodality imaging in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022;15(2):e013725.

173. Tavano A, Maurel B, Gaubert JY, et al. MR imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: What the radiologist needs to know. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(5):449–60.

174. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D). *Circulation.* 2010;121(13):1533–41.

175. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* 1994;71(3):215–8.

176. Aiwuyo HO, Javed G, Ataiyero O, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: areview of a rare case of biventricular phenotype. *Cureus.* 2022;14(10):e30040.

177. Augusto J, Abecasis J, Gil V. Biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy: anew paradigm? *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 8];29(1). Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-56472018000600667

178. Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and differential diagnosis with diseases mimicking its phenotypes. *J Clin Med.* 2022;11(5):1230.

179. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Circulation.* 2015;132(5):441–53.

180. Ammirati E, Moslehi JJ. Diagnosis and treatment of acute myocarditis: a review. *JAMA.* 2023;329(13):1098.

181. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):673–81.

182. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, McManus B, Heidecker B. Epidemiological Impact of Myocarditis. *J Clin Med.* 2021;10(4):603.

183. Wang YWY, Liu RB, Huang CY, Li HY, Zhang ZX, Li XZ, et al. Global, regional, and national burdens of myocarditis, 1990–2019: systematic analysis from GBD 2019. *BMC Public Health.* 2023;23(1):714.

184. Basso C. Myocarditis. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2022;387(16):1488–500.

185. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart Br Card Soc.* 2012;98(11): 835–40.

186. Mitu Florin. Actualități în semiologia respiratorie și cardiovasculară. Ed. 1. Editura „Grigore T. Popa", Iași, 2011, ISBN 978-606-544-043-2.

187. Hang W, Wang DW. Diagnosis and differential diagnosis of fulminant myocarditis. In: Wang DW, editor. Fulminant Myocarditis [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2022 [cited 2023 Nov 13]. p. 197–206. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-19-5759-8_13

188. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Räisänen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail.* 2013;6(1):15–22.

189. Baughman KL. Diagnosis of Myocarditis. Circulation. 2006 Jan 31;113(4):593–5.

190. Olinde KD, O'Connell JB. Inflammatory heart disease: pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of myocarditis. *Annu Rev Med.*1994;45:481–90.

Capitolul 18
Boala coronariană

Simona Ruxanda Drăgan, Dana Emilia Velimirovici, Daniel Duda-Seiman, Emilia Dana Man, Nilima Rajpal Kundnani

Definiție

Boala coronariană (BC) se caracterizează prin prezența leziunilor aterosclerotice în arterele coronare, ce pot genera simptome sau pot evolua asimptomatic. Boala coronariană include sindroamele coronariene acute și cronice, precum și ischemia miocardică silențioasă. Sindroamele coronariene acute sunt în majoritatea cazurilor simptomatice și includ angina instabilă și infarctul miocardic.

Date epidemiologice

Deși mortalitatea prin BC a prezentat o tendință constant descrescătoare în ultimele decenii, datorită progreselor istorice înregistrate de medicația hipolipemiantă și de cardiologia invazivă[1], aceasta continuă să rămână principala cauză de deces în SUA și în Uniunea Europeană.[2] Numărul de ani de viață pierduâi din cauza mortalității premature prin BC este mai mare decât cel derivat din suma cancerelor pulmonare, de colon, sân și prostată la un loc, estimându-se că 10,9% dintre adulții de peste 45 de ani și 17% dintre cei de peste 65 de ani vor dezvolta BC.[3] În termeni de costuri asociate managementului bolii, predicția este că ele vor crește de la 126,2 miliarde de dolari în 2010 la peste 177 miliarde de dolari în 2040.[4]

Studiile epidemiologice au identificat numeroși factori de risc pentru BC. Înțelegerea actuală privind evoluția naturală a bolii și contribuția factorilor de risc la etiopatogenia BC se datorează *Framingham Heart Study*, început în 1948. Acesta a identificat caracteristicile etiopatogenice ale BC și principalii factori de risc, ca hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul zaharat, fumatul și obezitatea. În studiul inițial au fost înrolați 5 209 de locuitori din Framingham, Massachusetts, aleși drept eșantion reprezentativ pentru populația SUA, datorită proximității orașului Boston, în care se află Universitatea Harvard.[5] Până în prezent au fost publicate mii de articole care au analizat baza de date Framingham. Studiul continuă și include în prezent generațiile a doua și a treia de descendenți ai subiecților inițiali, furnizând în continuare date epidemiologice importante despre BC.[6, 7]

Prevalența factorilor de risc s-a schimbat în decursul timpului, în populația SUA fumatul, hipertensiunea, dislipidemia și inactivitatea fizică au scăzut, în timp ce efectele vârstei, diabetului și obezității sunt în creștere.[1] Estimarea prevalenței reale a BC în diverse populații este dificilă, deoarece numeroase țări nu dețin date epidemiologice exacte. În Uniunea Europeană, mortalitatea cardiovasculară este mai ridicată în țările cu venituri medii față de cele dezvoltate, atât la femei (43% vs. 28%), cât și la bărbați (39% vs. 28%), în special din cauza diferențelor de resurse umane și tehnologice.[8]

Se estimează că incidența BC va continua să crească în viitor, chiar și în țările dezvoltate, din cauza fenomenului migrațional și a îmbătrânirii progresive a populației. Globalizarea dietei occidentale și stilul de viață sedentar vor avea un impact dramatic asupra creșterii în continuare a incidenței bolii. Diferențele etnice, inegalitatea socială și indisponibilitatea tratamentului eficient și a măsurilor preventive între diversele regiuni ale lumii vor continua să influențeze indicatorii epidemiologici în sens negativ pentru sănătate.[9]

Etiopatogenie

Ateroscleroza este o boală multifactorială, care implică asocierea tulburărilor metabolismului lipidic cu stresul oxidativ, inflamația cronică, efectele epigenetice ale stilului de viață și predispoziția genetică, ce duc la apariția și dezvoltarea ateroamelor în ramurile arteriale de calibru mediu din diverse teritorii vasculare în care se creează condiții de flux sangvin turbulent. Progresia bolii aterosclerotice este dinamică și imprevizibilă, cu declanșarea evenimentelor adverse cardiovasculare majore (*major adverse cardiovascular events* – MACE), ce includ infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral și moartea subită. Cei mai

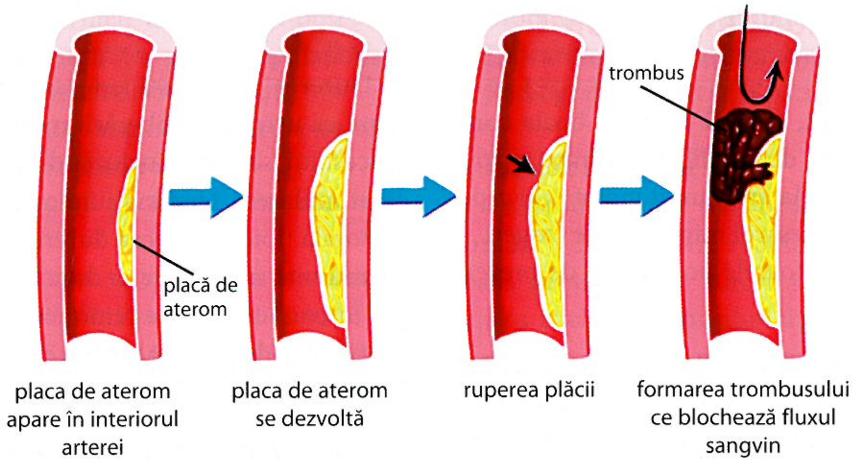

trombus
placă de aterom
placa de aterom apare în interiorul arterei
placa de aterom se dezvoltă
ruperea plăcii
formarea trombusului ce blochează fluxul sangvin

FIGURA 1. Dinamica rupturii plăcii de aterom și a formării trombusului. (Program educațional desfășurat de Societatea Română de Cardiologie).

puternici predictori pentru MACE sunt încărcătura și activitatea plăcilor aterosclerotice asociate cu un mediu protrombotic.[10]

Teoria patogenetică de la baza inițierii procesului aterosclerotic este multifactorială. Leziunea endotelială inițială determină turbulențe ale fluxului sangvin și modificarea viscozității sângelui, cu alterarea expresiei moleculelor de adeziune și creșterea transmigrării monocitelor în peretele vascular. Acestea se diferențiază în macrofage care preiau molecule lipidice și formează celule spumoase, ce se organizează în striuri lipidice. Celulele musculare netede din media vasculară migrează în spațiul subendotelial și proliferează, formând matricea fibroasă a plăcii aterosclerotice. Creșterea acesteia se produce prin acumularea celulelor spumoase și a materialului fibros, cu apariția unui nucleu necrotic acoperit de o capsulă fibroasă. Modificarea în timp a grosimii capsulei cauzează vulnerabilitatea plăcii, predispusă la rupturi și trombozări ce pot bloca lumenul vascular, cu ischemie consecutivă (Fig. 1).

În prezent, măsurile preventive se adresează încărcăturii aterosclerotice totale și riscului rezidual la pacientul vulnerabil cu comorbidități, cum ar fi boala multivasculară, diabetul zaharat și obezitatea.[11] În acest context, termenul *boală coronariană stabilă* a fost înlocuit cu *sindrom coronarian cronic*, exprimând concentrarea pe pacientul vulnerabil, mai degrabă decât pe leziunile vulnerabile.[12] Probabilitatea unui MACE în primii 5 ani de la instalarea anginei pectorale este de 35%[13], de aceea termenul *boală coronariană stabilă* este inexact. Riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare noi pe termen lung și spectrul multifactorial al riscului sunt frecvent subestimate, dar continuă să existe, cu toate măsurile preventive, tratamentul optim conform ghidurilor și procedeele de revascularizare.[14] Deși sindroamele coronariene acute apar în urma rupturii sau erodării plăcilor de aterom, este necesar un context protrombotic, ce include inflamația, fibrinoliza defectuoasă, vasoconstricția și stimularea activă a trombozei, pentru ca ischemia să se producă.[10]

Ischemia miocardică este un sindrom clinic manifestat prin alterarea funcției cardiace globale, din cauza unor fenomene fiziopatologice de la nivel cardiomiocitar. Când este acută și severă, ischemia cauzează moarte celulară, cu pierderea funcției contractile și infarctizări tisulare miocardice. În cazul ischemiei mai puțin severe, de exemplu, episoade de ischemie tranzitorie, reversibilă (crize anginoase), unele cardiomiocite rămân viabile, cu deprimarea funcției contractile, fenomen denumit *stunning*.[15] Episoadele tranzitorii de ischemie urmate de reperfuzie determină decuplarea generării de energie de contracție, prin acumularea calciului intracelular, cu disfuncție contractilă consecutivă. Structural, în *stunning*, miocitele apar normale la microscopia optică.

Reducerea rezervei coronariene, pe măsură ce ischemia se agravează și pragul anginos scade, în stenozele coronariene critice peste 70%, cu fenomene repetitive de *stunning*, determină întârzieri în recuperarea funcției contractile, care la un moment dat depășesc ca durată intervalul dintre episoadele ischemice. Scăderea fluxului și a metabolismului local duc la apariția miocardului hibernal, fenomen adaptativ la reducerea rezervei coronariene în stenozele critice. Durata tranziției de la *stunning* la hibernare poate fi foarte scurtă, fiind determinată de gradul scăderii fluxului în arterele coronare stenozate care suplimentează segmente miocardice disfuncționale. Rezerva coronariană este absentă în stenozele peste 80% din diametrul luminal. Fluxul subendocardic nu mai poate îndeplini cererea crescută, predispunând miocardul la hibernare. Miocardul hibernal se adaptează la ischemia tisulară cronică prin remodelare fără necroză, cu prioritizarea păstrării proceselor metabolice la nivelul 3.

Tabloul clinic

În accepțiune largă, tabloul clinic în boala coronariană este rezultanta dezechilibrului dintre nevoile metabolice miocardice la un anumit moment și capacitatea de a asigura necesarul miocardic de oxigen.

Sunt posibile următoarele posibilități de prezentare clinică [19]:

- Pacienți cu suspiciune de boală coronariană și simptome de angină „stabilă" și/sau dispnee.
- Pacienți cu tablou clinic nou de insuficiență cardiacă sau disfuncție de ventricul stâng și suspiciune de boală coronariană.
- Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu simptome stabile, fiind la distanță de sub 1 an după sindrom coronarian acut, sau pacienți cu revascularizare miocardică recentă.
- Pacienți simptomatici sau asimptomatici la peste 1 an de la diagnosticul inițial sau post-revascularizare miocardică.
- Pacienți cu angină și suspiciune de angină vasospastică sau boală coronariană microvasculară.
- Subiecți asimptomatici cu diagnostic pozitiv de boală coronariană, în urma aplicării tehnicilor de screening.

Durerea anginoasă este simptomul cardinal și apare ca urmare a eliberării metaboliților secundari procesului ischemic, incluzând adenozina, cu acțiune de stimulare a terminațiunilor nervoase.[20] Angina pectorală tipică este acea durere în regiunea sternală cu anumită intensitate și durată, care apare la efort sau în condiții de stres emoțional și care cedează la repaus ori după administrarea de nitroglicerină.[21] Astfel, angina tipică are următoarele caracteristici[20]:

- Durere retrosternală sau mediosternală cu caracter de constricție, apăsare ori presiune, cu iradiere la nivelul maxilarului, submandibular, interscapulo-vertebral, al epigastrului și/sau al membrelor superioare (mai frecvent la nivelul membrului superior stâng, pe partea cubitală).[22]
- Circumstanțele de apariție: efort fizic, stres emoțional.
- Circumstanțele de rezoluție: repaus, administrare de nitroglicerină.

Angina pectorală atipică este definită drept durerea toracică cu două din cele trei caracteristici enunțate. Această formă poate fi subdiagnosticată, prognosticul fiind, în consecință, mai sever decât în

TABELUL 1. Formele de angină pectorală

Tipul de angină pectorală	Caracteristici
Angina stabilă	Gradul de severitate în acord cu clasificarea funcțională a Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare (vezi Tabelul 2)
Angina instabilă	Debut <24 de ore; Agravarea anginei stabile; Simptome în repaus. *N.B.*: Se încadrează ca sindrom coronarian acut.
Angina refractară	Boală coronariană severă; Revascularizarea miocardică nu este fezabilă; Simptomatologia nu este controlată farmacologic.
Angina vasospastică (variantă, Prinzmetal)	Apare de obicei în repaus (nu are circumstanțe de apariție); Substratul: coronarospasmul; Mai frecventă la femei; ECG: supranivelarea segmentului ST în timpul accesului.
Angina microvasculară	Angină de efort, dar cu artere coronare normale sau fără obstrucții; Injectarea intracoronariană de acetilcolină poate determina apariția spasmului coronarian; Substratul fiziopatologic: răspunsul metabolic exagerat în condiții de stres/efort, respectiv dilatația sub cea optimă a rețelei microvasculare coronariene în condiții de efort/stres.

TABELUL 2. Clasificarea funcțională a anginei pectorale, elaborată de Societatea Canadiană de Boli Cardiovasculare (clasificarea CCS)[20]

Clasa I	Durerea anginoasă nu apare în condiții de activitate cotidiană obișnuită; angina apare în condiții de efort viguros, rapid sau prelungit.
Clasa II	Angina apare în timpul activităților cotidiene obișnuite, la mers, urcatul rapid al scărilor, stres emoțional, expunerea la extreme termice joase; apare limitarea ușoară a activităților cotidiene obișnuite.
Clasa III	Angina apare în condiții de efort de intensitate joasă: mers 50-100 m pe teren plat, urcarea unui etaj; se remarcă limitarea marcată a activităților cotidiene obișnuite.
Clasa IV	Orice activitate zilnică determină apariția anginei (limitarea severă a activităților cotidiene); angină de repaus.

cazul anginei tipice. Formele atipice sunt observate mai frecvent în cazul anumitor grupe populaționale: femei, vârstnici, pacienți cu diabet zaharat.[21]

Durerea toracică non-anginoasă întrunește doar unul din cele trei criterii menționate.

Alte forme de angină pectorală sunt redate în Tabelul 1.

Sunt însă cazuri care nu se prezintă clinic ca durere anginoasă, ci prin echivalențe anginoase de tipul tulburărilor de ritm (descrise de pacienți ca palpitații), dispnee inspiratorie la efort. Anamneza trebuie să se orienteze și pe identificarea factorilor de risc pentru boala coronariană: vârsta, fumatul, istoricul familial de boală cardiovasculară/eveniment cardiovascular prematur, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, dislipidemia, sedentarismul, consumul de alcool, utilizarea contraceptivelor orale, consumul anumitor medicamente (inhibitorii de COX-2, analogii nucleozidici, rosiglitazona). Prezintă interes și condițiile genetice care constituie factori de risc pentru boala coronariană: deleția polimorfismului genic al genei (DD) a enzimei de conversie a angiotensinei[20], trombofilia ereditară.

Examenul clinic poate fi normal. Măsurarea parametrilor antropometrici documentează modificarea statusului ponderal, cu diagnosticarea obezității (calculul indicelui de masă corporală, măsurarea circumferinței abdominale). Măsurarea tensiunii arteriale și monitorizarea automată a tensiunii arteriale stabilesc profilul hemodinamic al pacienților, permițând urmărirea răspunsului la măsurile de tratament în cazul hipertensiunii arteriale. Este relevantă stabilirea sediilor topografice ale bolii aterosclerotice: suflurile la nivelul arterelor carotide, suflurile abdominale, pulsurile periferice diminuate, pulsațiile abdominale în cazul anevrismelor aortei abdominale. Evidențierea modificărilor tegumentare este sugestivă ca manifestare a hipercolesterolemiei: xantoame palpebrale, xantelasme, inel corneean la tineri. Trebuie excluse condițiile clinice ce reclamă un dezechilibru miocardic de tip cerere-ofertă: anemia, tireotoxicoza. Auscultația cordului poate pune în evidență prezența unui suflu de ejecție rugos în focarul aortic, cu iradiere la nivelul vaselor gâtului, asociat unei stenoze aortice subiacente, responsabilă de manifestările clinice de tip anginos. Zgomotul de galop, tahiaritmiile, staza pulmonară pot fi elementele decelate la examenul clinic în timpul crizei anginoase.

Investigații paraclinice

Testele de prima intenție (de bază) se aplică pacienților cu suspiciune de boală coronariană ischemică și cuprind[19]:

- Evaluarea biochimică;
- Electrocardiograma (ECG) de repaus;
- Monitorizarea ECG ambulatorie (posibil);
- Ecocardiografia transtoracică de repaus;
- Radiografia toracică (la pacienții selectați).

Analizele biochimice

Troponina înalt sensibilă sau ultrasensibilă se dozează (determinări repetate) dacă se suspicionează debutul unui sindrom coronarian acut sau pentru excluderea posibilității leziunii miocardice asociate cu un sindrom coronarian acut.

Profilul lipidic complet, evaluarea funcției renale (creatinina serică, estimarea ratei de filtrare glomerulară) și hepatice (transaminazele serice), hemoleucograma, screeningul pentru tulburările metabolismului glucidic (determinarea glicemiei *à jeun*, a hemoglobinei glicozilate și luarea în considerare a efectuării testului de toleranță la glucoză orală, în cazul valorilor neconcludente ale primelor doi parametri) sunt teste biochimice uzuale în evaluarea de bază a pacienților cu suspiciune de boală coronariană cronică sau cu sindrom coronarian cronic documentat. Funcția tiroidiană se evaluează în cazul suspiciunii clinice a unei disfuncții tiroidiene.

Electrocardiograma (ECG) de repaus

Este recomandată tuturor pacienților cu durere toracică, de asemenea, se indică a fi efectuată în timpul unui episod de angină pectorală sau imediat după acesta.[19]

Ischemia miocardică se traduce prin modificări ale fazei de repolarizare: subdenivelarea segmentului ST (la 50% din cazuri în timpul unui acces de angină), supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST, revenirea la linia izoelectrică a unui segment ST inițial subdenivelat (pseudonormalizare).[22] ECG de repaus poate evidenția prezența undelor Q sau a complexului QS de necroză miocardică veche, a hipertrofiei de ventricul stâng, a semnelor asociate ischemiei miocardice (tulburări de conducere intraventriculare sau atrio-ventriculare). Modificările de segment ST din perioada tulburărilor de ritm supraventriculare nu constituie dovezi de certitudine pentru diagnosticul sindromului coronarian cronic.[19]

Monitorizarea ECG ambulatorie

Este recomandată la pacienții cu dureri toracice și anamneză pozitivă pentru episoade disritmice; de asemenea, ar trebui cuprinsă în planul de investigații la pacienții cu suspiciune de angină vasospastică.[19]

Ecocardiografia transtoracică în repaus

Este recomandată la toți pacienții cu angină pectorală în cadrul evaluării inițiale.

Examinarea ecocardiografică aduce următoarele date esențiale[19]:

- Evidențiază cauze alternative de angină,
- Identifică modificările de cinetică parietală regională/difuză,
- Cuantifică obiectiv performanța sistolică globală a ventriculelor stâng și drept, prin măsurarea fracției de ejecție,
- Evaluează funcția diastolică a ventricululelor stâng și drept.

Analiza vizuală a modificărilor de cinetică parietală poate fi influențată de definirea slabă ecografică a endocardului, caz în care se poate utiliza tehnica evaluării după injectarea de substanță de contrast. De asemenea, evenimentele coronariene de mică anvergură și infarctele subendocardice pot influența calitatea analizei vizuale a elementelor de motilitate parietală ventriculară. Este bine cunoscut faptul că ischemia afectează inițial subendocardul, compus predominant din fibre longitudinale, astfel că utilizarea tehnicii de analiză a deformării miocardice longitudinale (*global longitudinal strain*, GLS) poate fi un element util de definire corectă a segmentelor miocardice interesate în procesul ischemic.[23]

Rezonanța magnetică cardiacă este luată în considerare când ecocardiografia transtoracică este neconcludentă.

Abordarea ecografică a sediilor extracardiace de determinism aterosclerotic este importantă pentru depistarea plăcilor de aterom, a aspectului și gradului obstrucției (ecografie carotidiană, femurală). Se aplică pacienților cu suspiciune de boală coronariană, elemente clinice de boală aterosclerotică diseminată (sufluri carotidiene, suflu la nivelul arterelor femurale, episoade clinice cerebrovasculare, claudicație intermitentă, prezența factorilor de risc cardiovascular).

Radiografia toracică

Se indică a fi efectuată la pacienții cu forme atipice de angină, la cei cu semne și simptome de insuficiență cardiacă, sau la pacienții cu suspiciunea unei patologii pulmonare.[19]

Testele funcționale de stres

Pun în evidență ischemia miocardică, utilizând stimuli specifici[22]:

- Efortul fizic (proba de efort);
- Creșterea inotropismului cu dobutamină (ecocardiografie de stres, rezonanță magnetică de stres).
- Vasodilatația la nivelul microcirculației coronariene, utilizând dipiridamolul sau adenozina [ecocardiografie de stres, rezonanță magnetică de stres, scintigrafie miocardică cu SPECT-CT (*Single-photon emission computed tomography* – tomografie cu emisie de fotoni individuali), tomografie cu emisie de pozitroni de stres].

Proba de efort poate fi efectuată pe covorul rulant, la cicloergometru, sau, în cazul pacienților cu imposibilitatea de a merge sau a pedala, se poate utiliza cicloergometrul de brațe. Capacitatea funcțională a mușchiului cardiac depinde de cantitatea de oxigen furnizată și extrasă din torentul circulator coronarian. În repaus, se înregistrează flux coronarian atât în diastolă, cât și în sistolă, cu predominanță diastolică. În timpul efortului fizic, pe măsură ce frecvența cardiacă și debitul-volum cresc, crește consumul miocardic de oxigen (MVO_2), datorită unui flux coronarian crescut, obținut prin coronarodilatație. Prezența bolii aterosclerotice coronariene duce la reducerea fluxului coronarian, efortul fizic fiind factorul care duce la creșterea necesarului miocardic de oxigen, ce nu poate fi asigurat, explicând astfel manifestările clinice de tip anginos și modificările electrocardiografice ischemice de efort. Consumul miocardic de oxigen depinde direct proporțional de debitul cardiac și de diferența arterio-venoasă de oxigen, ambii parametri crescând în paralel cu nivelul de efort. Exprimarea consumului miocardic de oxigen se face utilizând un multiplu al cantității de oxigen necesar poziției de a sta așezat în repaus (3,5 ml/kgc/min.), parametru ce exprimă 1 echivalent metabolic (METs). Capacitatea miocardului de a utiliza oxigenul la efort și obținerea valorilor crescute ale consumului miocardic de oxigen exprimat în echivalenți metabolici (≥5) exprimă o adaptare bună la efort, cu prognostic bun.[24]

Proba de efort maximal se referă la atingerea la efort a cel puțin 85% din frecvența cardiacă prezisă în funcție de vârstă, calculând frecvența maximă teoretică ca și diferența 220 – vârsta (ani). Testul de efort submaximal (<85% din frecvența maximă prezisă) este fezabil pentru situațiile de evaluare post-eveniment coronarian acut, sau în cazul pacienților cu comorbidități neurologice ori ortopedice, în vederea evaluării statusului cardiovascular.[24]

Situațiile în care electrocardiograma de efort nu are valoare diagnostică sunt cele în prezența[22,25]:

- sindromului Wolf-Parkinson-White;
- ritmului electrostimulat;
- blocului de ramură stângă;
- subdenivelării de segment ST ≥0,1 mV pe electrocardiograma de repaus;
- tratamentului cu digitală.

De asemenea, testul de efort este non-diagnostic dacă nu se atinge pragul de 85% din frecvența maximă teoretică în absența modificărilor ischemice caracteristice.[26]

TABELUL 3. Scorul Diamond și Forrester de probabilitate a bolii coronariene

Vârsta	Sexul	Angină tipică	Angină atipică	Durere toracică non-anginoasă
≤39 de ani	Masculin Feminin	Intermediar Intermediar	Intermediar Foarte scăzut	Scăzut Foarte scăzut
40–49 de ani	Masculin Feminin	Înalt Intermediar	Intermediar Scăzut	Intermediar Foarte scăzut
50–59 de ani	Masculin Feminin	Înalt Intermediar	Intermediar Intermediar	Intermediar Scăzut
≥60 de ani	Masculin Feminin	Înalt Înalt	Intermediar Intermediar	Intermediar Intermediar

TABELUL 4. Contraindicațiile probei de efort

Contraindicații absolute	Contraindicații relative
Endocardita activă	Bloc cardiac complet, dobândit (bloc major de ramură stângă)
Disecția aortică acută	Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă cu gradient sever de repaus
Miocardita și pericardita acută	Afectare cunoscută a arterei coronare stângi
Insuficiența cardiacă decompensată	Accident vascular cerebral recent
Incapacitatea de a efectua efort fizic	Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu recent
Infarct miocardic în ultimele 48 ore	În repaus TAS >200 mm Hg sau TAD >110 mm Hg
Angina instabilă	Tahiaritmii cu răspuns ventricular necontrolat
Stenoza aortică severă, simptomatică	Stenoză aortică moderată
Tulburări de ritm necontrolate, cu instabilitate hemodinamică	Diselectrolitemii
Embolia pulmonară, hipertensiunea pulmonară severă	Afectare mentală, cu inabilitatea de a efectua efortul fizic
Orice episod de boală acută	

TABELUL 5. Criteriile de oprire a testului de efort

Criterii absolute	Criterii relative
Simptome centrale: ataxie, amețeli, lipotimie/sincopă	Aritmii în afara tahicardiei ventriculare susținute
Scăderea TAS cu peste 10 mm Hg la efort, însoțită de alte manifestări de ischemie miocardică	Apariția unui bloc de ramură ce nu poate fi imediat diferențiat de o tahicardie ventriculară
Angină moderată/severă	Claudicație, oboseală, dureri musculare, dispnee, wheezing
Paloare, cianoză	Scăderea TAS cu peste 10 mm Hg la efort, fără alte manifestări de ischemie miocardică
Supradenivelarea segmentului ST >1 mm în derivațiile fără undă Q preexistentă datorată unui infarct miocardic în antecedente (alte derivații în afară de aVR, aVL, V1)	Răspuns hipertensiv exagerat: TAS >250 mm Hg sau TAD >115 mm Hg
Tahicardie ventriculară susținută sau altă disritmie (inclusiv blocul atrio-ventricular de gradul II sau III)	Frecvența cardiacă 85% din frecvența maximă teoretică
Dificultăți tehnice de monitorizare ECG sau a tensiunii arteriale	Durere toracică de intensitate progresiv crescătoare
Solicitarea pacientului de a opri proba de efort	Subdenivelarea segmentului ST orizontală sau descendentă, >2 mm, la 60–80 ms după punctul J, la un pacient cu suspiciune de ischemie miocardică

Scopul principal al probei de efort este demonstrarea ischemiei miocardice la pacienții simptomatici (istoric de angină pectorală) cu risc intermediar de boală coronariană și electrocardiogramă de repaus ce poate fi interpretată.[27] Probabilitatea pre-test de boală coronariană poate fi apreciată utilizând scorul Diamond și Forrester, redat în Tabelul 3.[27]

Alte indicații pentru efectuarea probei de efort sunt:

- Predicția evenimentelor cardiovasculare;
- Aprecierea funcției cronotrope;
- Evaluarea simptomelor induse de efortul fizic;
- Evaluarea sincopelor de cauză neprecizată în cazul pacienților cu risc intermediar/înalt de boală coronariană;
- Stabilirea capacității funcționale după intervenții medicale sau chirurgicale în cazul pacienților cu valvulopatii, tulburări de ritm sau alte cardiopatii.
- Individualizarea programelor de antrenament fizic.

În Tabelul 4 sunt prezentate contraindicațiile absolute și relative ale probei de efort.[27]

Tabelul 5 prezintă criteriile de oprire a testului de efort.[27]

Testul de efort este considerat pozitiv pentru ischemie miocardică în următoarele situații, modificări care apar în derivații adiacente[26]:

- Subdenivelare a segmentului ST de cel puțin 2 mm, cu pantă rapid ascendentă (>1 mV/s).
- Subdenivelare a segmentului ST de cel puțin 1,5 mm, cu pantă lent ascendentă (<1 mV/s).
- Subdenivelare a segmentului ST de cel puțin 1 mm, cu pantă orizontală sau descendentă.

Apariția la efort a blocurilor de ramură este considerată un argument pentru pozitivitatea testului de efort în condițiile în care se înregistrează și alte aspecte sugestive pentru ischemia miocardică (angină pectorală indusă de efort). Rezultate fals pozitive pentru proba de efort pot fi obținute în următoarele cazuri: hipertrofie ventriculară stângă, valvulopatii aortice, prolaps de valvă mitrală, pericardită constrictivă, hipertensiune pulmonară, hipopotasemie, încărcare cu glucoză înaintea efectuării probei, dar și la femeile aflate la vârstă fertilă. Datele de literatură susțin că nu sunt diferențe semnificative în ceea ce privește ponderea testelor de efort fals pozitive la femei față de bărbați.[28] Teste de efort fals negative se pot obține dacă sunt efectuate în condiții de administrare de medicație beta-blocantă sau coronarodilatatoare de tip nitrat.[26]

Frecvența cardiacă de recuperare, definită ca diferența dintre frecvența cardiacă maximă atinsă la efort și frecvența cardiacă la minutul 1 al fazei de recuperare, are valoare predictivă independentă pentru mortalitatea generală și cardiovasculară, atât pentru femei, cât și pentru bărbați, atunci când valoarea acesteia este sub 12.[29] O scădere cu cel puțin 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice în cursul efortului poate semnifica incompetență ventriculară stângă prin mecanism ischemic, precum și afectare coronariană severă (la nivelul arterei coronare stângi sau boală coronariană trivasculară), mai ales la bărbați.[29]

Explorările funcționale imagistice de stres

Oferă date privind localizarea și severitatea ischemiei.[22] Testele imagistice de perfuzie miocardică presupun administrarea intravenoasă de substanțe farmacologice cu rol de agenți stresori, ce pot substitui efortul fizic. Se utilizează vasodilatatoare (dipiridamol, adenozină, regadenoson), asociate tehnicilor nucleare imagistice: *SPECT* (*Single-photon emission computed tomography* – tomografie cu emisie de fotoni individuali) și *PET* (*Positron emission tomography* – tomografia cu emisie de pozitroni).[30] Cele două tehnici, dar, mai ales tehnica PET dinamică, permit cuantificarea în unități absolute a fluxului miocardic (*myocardial blood flow*, MBF) și a rezervei miocardice de flux (*myocardial flow reserve*, MFR). Utilizând tehnica PET cu rubidiu asociată cu stres farmacologic, ambii parametri (MBF și MFR) pot fi cuantificați simultan, fără costuri suplimentare și fără timp suplimentar de expunere și iradiere.[31] În cazul SPECT, creșterea preciziei estimării MBF se poate obține aplicând un model de retenție a trasorului.[32] Deși prezintă avantajul cuantificării ischemice în condițiile în care electrocardiograma de efort nu are valoare diagnostică, aceste tehnici sunt iradiante, au o disponibilitate medie/redusă și înregistrează costuri mari. Aceleași avantaje și dezavantaje le prezintă și *scintigrafia miocardică de efort*, cu thaliu sau technețiu.[22] Aceste tehnici sunt adresate pacienților cu fereastră ecocardiografică deficitară, la care achizițiile ecocardiografice sunt deficitare. De asemenea, pot fi luate în considerare pentru pacienții la care *rezonanța magnetică nucleară de perfuzie* nu este fezabilă (de exemplu, contraindicația administrării de gadoliniu în stadiile avansate ale insuficienței renale cronice).[22] Utilizarea compușilor macrociclici pe bază de gadoliniu (gadobutrol, gadoteridol) nu s-a asociat însă cu fibroză nefrogenă sistemică. Prin administrarea agentului vasodilatator și analizarea imaginilor de captare accentuată tardivă a gadoliniului, pot fi depistate regiuni miocardice infarctizate anterior, poate fi analizată cu acuratețe cinetica parietală, cu diferențierea netă a celor două tipuri de imagini. Agentul de contrast pătrunde rapid în segmentele miocardice normal perfuzate, în timp ce zonele cu deficit de perfuzie apar ca imagini hipodense subendocardice respectând distribuția coronariană. Tehnica poate diferenția între afectarea mono- și, respectiv, multivasculară, obținând un rezultat analog cu aprecierea MBF și MRF prin tehnica PET.[33]

Ecocardiografia de stres cu administrare de dobutamină constituie alternativa de elecție la proba de efort clasică. Administrarea dobutaminei este indicată pacienților cu antecedente de bronhospasm, sau în situația în care anamneza este pozitivă pentru consumul de cafea/alte băuturi negre înaintea efectuării testului. Modificările noi de cinetică parietală observate după injectarea de dobutamină sunt criterii de test pozitiv pentru ischemia miocardică. Explorarea este preferată în mod obișnuit în cazul pacienților cu scor scăzut pre-test de afectare coronariană. Tehnica este reproductibilă, însă influențată de calitatea ferestrei ecocardiografice și necesită experiență pentru aprecierea tulburărilor de cinetică parietală.

Explorările anatomice de identificare a aterosclerozei coronariene

Scorul coronarian de calciu exprimă măsura încărcării aterosclerotice coronariene. Este o examinare noninvazivă coronariană prin care cantitatea de calciu la nivel coronarian este analizată prin tomografie computerizată, rezultatele nefiind interpretabile în cazul pacienților cu boală cronică de rinichi la care există posibilitatea de mediocalcoză. Scorul de calciu poate fi utilizat în cazul subiecților asimptomatici cu risc intermediar de boală coronariană. Cea mai răspândită tehnică de cuantificare a calcificărilor coronariene este metoda Agatston, care constă în calculul sumei ponderate a leziunilor cu densitate de peste 130 UH (unități Hounsfield), multiplicând aria de calcificare cu un factor în relație cu atenuarea maximă a plăcii. Astfel, un scor de calciu cu valoarea peste 400, calculat prin metoda Agatston, este corelat cu un risc semnificativ de eveniment cardiovascular.[34]

Angiografia coronariană prin tomografie computerizată (angio-coronarografia CT) are domeniul de aplicabilitate în cazul subiecților cu probabilitate scăzută de boală coronariană, fără diagnostic anterior de boală coronariană.[19] În cazul stenozelor coronariene, se poate obține o analiză de velocitate și presiune intracoronariană, calculând fracția fracțională de flux. Posibilitățile tehnice actuale dau posibilitatea cuantificării sarcinii aterosclerotice, precum și a analizei morfologice a plăcilor de aterom. De asemenea, pot fi estimate forțele de forfecare și gradul de inflamație vasculară.[35]

Coronarografia invazivă este indicată în următoarele situații[19]:

- Probabilitate foarte înaltă de boală coronariană și simptome refractare la terapia medicamentoasă optimă.
- Angină tipică la efort de intensitate scăzută și cu evaluare clinică incluzând electrocardiograma de efort, care indică un risc crescut de eveniment cardiovascular.
- Disfuncția de ventricul stâng sugestivă pentru boală coronariană.
- Confirmarea bolii coronariene la pacienții cu diagnostic incert în urma testelor noninvazive.

Factori care scad probabilitatea pre-test a bolii coronariene[19]:

- Probă de efort (electrocardiogramă de efort) anormală.
- Absența calcificărilor coronariene la examinarea CT (scorul Agatston = 0).

Factori care cresc probabilitatea pre-test de boală coronariană:

- Prezența factorilor de risc cardiovascular: dislipidemie, diabet zaharat, hipertensiune arterială, fumat, istoric familial de boală cardiovasculară.
- Modificări ale electrocardiogramei de repaus: prezența undei Q sau modificări ale fazei de repolarizare.
- Disfuncția ventriculară stângă sugestivă pentru boala coronariană.
- Probă de efort (electrocardiogramă de efort) anormală.
- Prezența de calcificări coronariene la examinarea CT.

Diagnosticul diferențial al durerii anginoase

Diagnosticul diferențial al durerii anginoase se referă la durerea toracică de cauze cardiace și non-cardiace, având scopul imediat de a exclude urgențele majore ce necesită terapie intensivă. Diagnosticul diferențial poate fi dificil, dar anamneza atentă oferă adesea indicii despre cauza subiacentă. Confuzia, anxietatea, dispneea, paloarea și transpirațiile sau vărsăturile pot ridica suspiciunea de sindrom coronarian acut sau de altă urgență majoră.[36]

Diagnosticul diferențial al durerii toracice cuprinde următoarele indicii anamnestice:

- Istoricul durerii: sediul, iradierea, natura (frecvența, severitatea), apariția, durata, variabilitatea în timp, factorii precipitanți (efort, repaus, alimentație, inspirație, medicație), episoade anterioare.
- Durerea viscerală: își are originea în structurile toracice profunde (cord, vase mari, esofag) și este descrisă ca intensă. Datorită transmiterii prin sistemul nervos vegetativ, poate iradia, pe traiectul unui nerv somatic adiacent, în brațul stâng sau mandibular.
- Durerea somatică: își are originea în peretele toracic, pericard și pleura parietală, este ascuțită și localizată pe dermatoame.

Simptomele asociate sunt importante pentru determinarea cauzei durerii, dar pot fi nespecifice, de exemplu dispneea asociată cu o cauză cardiacă, respiratorie, osteo-musculară sau psihologică. Anorexia, greața, vărsăturile pot sugera o cauză cardiacă sau gastrointestinală, tusea și hemoptizia pot fi de cauză cardiacă sau respiratorie, transpirațiile profuze se întâlnesc în șoc, palpitațiile, amețelile, sincopa sunt frecvent de cauză cardiacă și implică spitalizarea imediată. Prezența și severitatea factorilor de risc cardiovascular trebuie evaluate, pentru a întregi tabloul clinic.

Durerea de origine cardiacă este de intensitate crescută, cu caracter de apăsare sau de gheară precordială persistentă. Simptomele care indică un sindrom coronarian acut sunt durerea precordială cu durată mai mare de 15 minute, iradiată în brațe, interscapulo-vertebral și mandibular, însoțită adesea de greață, vărsături, transpirații și dispnee sau instabilitate hemodinamică. Durerea precordială nou-instalată, deteriorarea bruscă a unei angine pectorale stabile, cu durere recurentă instalată chiar în repaus și cu durata de peste

15 minute, responsive parțial la priza de nitrat poate evolua spre sindrom coronarian acut, deși simptomele pot fi contradictorii[37]. Conform ghidurilor europene, durerea toracică severă și persistentă peste 20 de minute sau mai mult este un simptom care indică riscul crescut de sindrom coronarian acut, dar este posibil ca durerea să fie intermitentă și să pară că se stabilizează, inducând în eroare.[38] În cazul în care angina nu este tipică sau se suspectează ischemia silențioasă, diagnosticul este mai dificil și necesită investigații suplimentare. Răspunsul la nitrați sau la antiacide nu certifică diagnosticele, doarece atât angina, cât și boala de reflux gastro-esofagian răspund la ambele.

Durerea de origine non-cardiacă trebuie luată în considerare făcând o anamneză atentă. Durerea pleuritică este agravată de tuse și inspirație, iar cea musculo-scheletală este asociată cu sensibilitatea peretelui toracic la palpare. Durerea de origine gastrointestinală poate fi dificil de distins de cea cardiacă, mai ales la pacienții cu spasm esofagian. Originea psihosomatică poate fi exclusă prin întrebări legate de asocierea fricii și panicii la episoadele dureroase, ce au avut loc în ultimele 6 luni, însoțite de tahicardie și de lipsa de aer.[39]

Tratament

Managementul pacienților cu sindrom coronarian cronic are drept scop ameliorarea prognosticului și reducerea simptomelor (reducerea severității și frecvenței episoadelor anginoase), prin acțiunea asupra factorilor de risc cardiovascular și schimbarea stilului de viață.[20, 40]

• Modificarea stilului de viață

Recomandări igieno-dietetice:

- Dietă hipocalorică, hipoglucidică pentru menținerea greutății corporale optime.
- Acizii grași *trans* nesaturați să reprezinte <10% și să fie înlocuiți cu acizi grași nesaturați.
- Reducerea consumului de sare la mai puțin de 5 g/zi.
- 30-45 g de fibre (fructe, legume, cereale integrale).
- 200 g de fructe/zi, însumând două-trei porții.
- 200 g de legume/zi, însumând două-trei porții.
- Pește la cel puțin două mese pe săptămână.
- Alcool două pahare/zi (20 g) pentru bărbați și un pahar/zi pentru femei.
- Activitate fizică regulată, exerciții fizice aerobe timp de 30 de minute/zi, mai mult de 3 ori pe săptămână.
- Renunțarea la fumat[40].

• Tratamentul medicamentos

Are drept obiective ameliorarea calității vieții prin reducerea frecvenței și a severității episoadelor anginoase și ameliorarea prognosticului prin optimizarea ofertei de oxigen corespunzător necesarului, stabilizarea plăcilor aterosclerotice, și prin prevenirea evenimentelor trombotice intracoronariene.[19] Acesta acționează prin ameliorarea raportului cerere/ofertă de oxigen (nitrați, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu), prin efectul de stabilizare a plăcii aterosclerotice (statine) și prin prevenirea trombozei (antiagregante plachetare și anticoagulante).

Medicația antiischemică

Nitrații. Această clasă medicamentoasă acționează prin eliberare de oxid nitric (NO), care produce dilatație venoasă sistemică, vasodilatație arterială, inclusiv coronariană.[19] Se pot administra în angina pectorală de efort, ameliorând rapid simptomatologia. Se recomandă administrarea cu pacientul în decubit dorsal, pentru a preveni eventualele episoade de hipotensiune arterială însoțite de lipotimie sau chiar sincopă, cu repetarea dozei la interval de 5 minute, cu maximum 3 administrări în 15 minute. Se pot administra și preventiv la debutul efortului fizic.[41] Nitrații cu acțiune prelungită (izosorbid dinitrat și izosorbid 5 mononitrat) se administrează oral 40-120 mg/zi. În administrare unică asigură protecție antianginoasă pentru 6-8 ore, dar în cazul administrării continue apare tahifilaxia și dispare eficiența medicamentoasă. Efectele adverse mai frecvente sunt reprezentate de hipotensiune arterială și cefalee, care este principalul motiv al sistării medicației. Interacțiuni medicamentoase: cu medicația vasodilatatoare, prin potențarea efectului hipotensor, se recomandă precauție în cazul asocierii cu blocantele de calciu, alfa-blocantele (doxazosină, cardura, alfuzosină) și se evită asocierea cu inhibitorii fosfodiesterazei (sildenafil)[19].

Beta-blocantele. Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie, reprezintă medicația de prima linie în tratamentul anginei pectorale stabile, în cazul pacienților fără contraindicații de administrare a acestora (sindromul Raynaud, astm bronșic). S-a dovedit că utilizarea beta-blocantelor reduce semnificativ rata evenimentelor cardiovasculare, prin scăderea consumului miocardic de oxigen, favorizând redistribuția sângelui dinspre epicard spre endocard. Se administrează în doze suficiente pentru a scădea frecvența cardiacă de repaus la 55-60 bpm și a limita creșterea frecvenței cardiace la efort peste 100 bpm. Sunt bine tolerate de către pacienții cu hipersimpaticotonie, hipertensivi, hipertiroidieni, agitați.[40, 41]

Blocantele canalelor de calciu. Aceste medicamente își exercită acțiunea antiischemică prin dilatație coronariană și prin scăderea tensiunii arteriale. Sunt reprezentați de clasa dihidropiridinelor, care au acțiune predominant vasculară, și de clasa non-dihidropiridinelor, care, pe lângă acțiunea vasculară, au la nivel miocardic acțiuni inotropă, cronotropă și dromotropă negative, prin aceste efecte scăzând consumul de oxigen al inimii. Toate clasele de blocante ale canalelor de calciu sunt eficiente în tratamentul anginei vasospastice.[41]

Alți agenți antiischemici: molsidomina – acționează prin eliberarea directă de NO și se administrează în doză de 16 mg de una-două ori pe zi; nicorandilul (care acționează prin vasodilatație asemănătoare nitraților și prin stimularea canalelor de potasiu ATP-dependente, se administrează în doză de 10-30 mg în două prize zilnice); ivabradina – reduce frecvența cardiacă prin inhibiția canalelor I_f de la nivelul nodului sinusal, scăzând consumul miocardic de oxigen, fără afectarea inotropismului sau a tensiunii arteriale; trimetazidina scade consumul de oxigen celular prin modificarea metabolismului; ranolazina acționează prin inhibiția canalelor lente de Na, împiedicând intrarea Ca în celulă, se administrează în doză de 500-2 000 mg/zi.[41]

Medicația de scădere a riscului cardiovascular

Antiagregantele plachetare. Aspirina – inhibă ciclooxigenaza 1, blocând sinteza tromboxanului A_2. Efectul antiplachetar este ireversibil, doza optimă de administrare este de 75-100 mg/zi. Este prima linie de tratament antiplachetar la pacienții cu angină pectorală stabilă. Clopidogrelul, derivat de tienopiridină, se utilizează în doză de 75 mg/zi și se poate administra pacienților intoleranți la aspirină.[19,41]

Tratamentul hipolipemiant. Utilizarea statinelor este recomandată de ghidurile europene pentru reducerea riscului cardiovascular atât în prevenția primară, cât și în prevenția secundară. Statinele reduc nivelul colesterolului dar exercită și efecte pleiotrope, de stabilizare a plăcii de aterom, prin aceasta scăzând riscul cardiovascular pe termen lung. În funcție de nivelul de risc cardiovascular, se recomandă atingerea unor ținte de LDL-colesterol considerate protective față de eventuale evenimente cardiovasculare majore. Pentru atingerea acestor obiective se recomandă utilizarea atorvastatinei în doze de 10-80 mg /zi, a rosuvastatinei în doze de 10-40 mg/zi.

Alte preparate hipolipemiante: fibrații, acidul nicotinic în asociere cu statinele, pentru controlul lipidic optim în cazul pacienților cu dislipidemie severă.[41]

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt recomandați pacienților cu angină pectorală stabilă care asociază hipertensiune arterială, disfuncție sistolică a ventriculului stâng sau boală cronică de rinichi, respectiv la pacienții cu insuficiență cardiacă sau post infarct miocardic. Reprezentanți: perindopril, ramipril, zofenopril.

Sartanii – blocanții receptorilor de angiotensină – se administrează în general în cazul pacienților cu intoleranță sau contraindicații la inhibitorii enzimei de conversie.

Utilizarea agenților antialdosteronici (spironolactona și eplerenona) este recomandată în cazul pacienților cu infarct miocardic în antecedente, care asociază disfuncție sistolică a ventriculului stâng (fracție de ejecție <40%), diabet zaharat sau insuficiență cardiacă.[20]

Managementul pacientului cu angină pectorală stabilă

Tratamentul anginei pectorale stabile trebuie să cuprindă medicamente pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare și cel puțin un medicament pentru controlul simptomatologiei.[40]

Pentru controlul simptomatologiei, prima linie terapeutică este reprezentată de beta-blocante sau blocante de calciu în asociere cu nitrați. În cazul anginei Prinzmetal, beta-blocantele sunt contraindicate, întrucât agravează spasmul coronarian. Atenție la asocierea beta-blocant cu blocant de calciu non-dihidropiridinic (verapamil sau diltiazem), din cauza riscului de bloc atrio-ventricular sau de precipitare a insuficienței cardiace.[40]

Ca a doua linie terapeutică pot fi asociate nicorandil, trimetazidină, ivabradină, ranolazină. În cazurile cu angină pectorală severă, cu episoade frecvente greu controlate, se asociază medicamente din mai multe clase în doze mari. [41]

Revascularizarea miocardică

În cazul pacienților cu angină pectorală stabilă, evaluarea angiocoronarografică se indică dacă simptomatologia este severă sub tratamentul maxim, dacă testele de stres indică o boală coronariană cu risc crescut, în cazul supraviețuitorilor unui stop cardio-respirator, în cazul asocierii simptomelor de insuficiență cardiacă sau dacă predictorii clinici sunt sugestivi pentru boala coronariană severă.[40]

Revascularizarea miocardică prin intervenție coronariană percutanată este metoda intervențională de dilatare a unei stenoze coronariene cu un balon expandabil și a plasării unui stent prin abord arterial la nivel radial, femural sau brahial, fiind preferat abordul radial. Stenturile metalice simple (*bare metal stent* – BMS) au un risc de restenoză de aproximativ 20-30% în primul an de la implantare. Prima generație de stenturi farmacologic active (*drug eluting stent* – DES) cu sirolimus și paclitaxel au redus rata de restenoză, a doua generație de DES cu rețea metalică mai subțire și polimeri biodegradabili a demonstrat un profil de siguranță superior.[40,41]

TABELUL 6. Sensibilitatea și specificitatea simptomelor în sindroamele coronariene acute

	Femei		**Bărbați**	
Simptom	**Sensibilitate, %**	**Specificitate, %**	**Sensibilitate, %**	**Specificitate, %**
Presiune toracică	66	36	63	41
Durere în umeri	45	67	29	72
Transpirații	37	70	33	70
Palpitații	27	66	17	77
Disconfort toracic	66	33	69	34
Durere interscapulo-vertebrală	34	64	14	78
Dispnee	58	39	41	40
Durere în brațe	49	69	32	72
Fatigabilitate	40	54	32	52
Greață	38	58	30	70
Amețeli	40	55	34	58
Durere toracică	67	37	72	36
Indigestie	30	78	18	76

Revascularizarea miocardică prin bypass aorto-coronarian (*coronary artery bypass graft* – CABG) se realizează prin anastomozarea unor artere sau vene autologe între aorta ascendentă și artera coronară afectată. Pentru obținerea unei durate mai lungi de funcționare a grefelor se utilizează arterele mamare interne *in situ*. În ateroscleroza difuză, asociată cu dispariția patului vascular distal, este imposibilă utilizarea oricărei metode de revascularizare.[42]

SINDROMUL CORONARIAN ACUT

Sindroamele coronariene acute includ:

- Infarctul miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*);
- Infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*);
- Angina instabilă (AI).

Tabloul clinic în sindroamele coronariene acute cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI)

Diagnosticul de infarct miocardic acut de tip STEMI este atribuit pacienților care asociază angină pectorală sau altă manifestare coronariană ischemică cu supradenivelare de segment ST nou-apărută în două derivații electrocardiografice contigue sau cu bloc de ramură stângă nou-instalat, cu modificare ischemică de repolarizare.[43]

Durerea toracică de tip anginos este elementul principal de prezentare clinică. Circumstanțele de apariție, localizarea, iradierea sunt similare cu cele deja prezentate. Durata episodului anginos este prelungită (peste 20-30 de minute), iar răspunsul la administrarea de nitroglicerină poate să nu apară sau să fie doar parțial. Grețurile și vărsăturile apar frecvent în localizările inferioare. La grupele speciale de pacienți, simptomatologia poate fi mult atenuată (diabetici, vârstnici, postoperator).[44]

Într-o metaanaliză recentă[45] au fost stratificate sensibilitatea și specificitatea semnelor și simptomelor în sindroamele coronariene acute (Tabelul 6).

Examenul clinic poate ilustra semne nespecifice, semne de ateroscleroză difuză. Formele severe se însoțesc de sufluri sistolice care traduc complicații mecanice ale procesului ischemic, raluri de stază, edem pulmonar acut, șoc cardiogen. În localizările anterioare predomină stimularea simpatică, deseori fiind decelate tahiaritmii, salturi tensionale, iar în localizările inferioare se remarcă o creștere a stimulării parasimpatice, înregistrându-se aspecte bradicardice și hipotensiune arterială.[44]

Investigațiile paraclinice în sindroamele coronariene acute STEMI

Este necesar ca *electrocardiograma de suprafață* în 12 derivații să fie efectuată și interpretată cât mai repede de la momentul primului contact medical, când se ridică suspiciunea de STEMI, în scopul diagnosticului și triajului în timp util, pentru inițierea cât mai precoce a terapiei de reperfuzie și de deschidere a arterei coronare implicate.[46] Criteriile electrocardiografice[46] pentru ca supradenivelarea de segment ST, măsurată de la punctul J în cel puțin două derivații adiacente, să fie sugestivă pentru ocluzia acută în desfășurare a unei artere coronare, în absența blocului de ramură stângă sau a hipertrofiei de ventricul stâng, sunt:

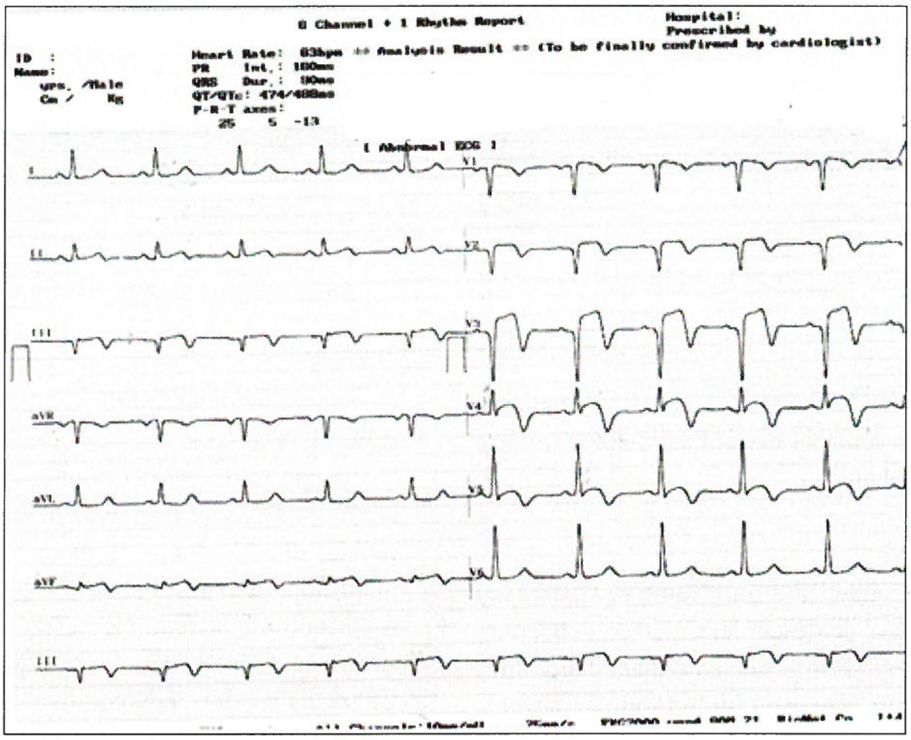


FIGURA 2. STEMI anterior.

- ≥2,5 mm la bărbații sub 40 de ani;
- ≥2 mm la bărbații ≥40 de ani;
- ≥1,5 mm la femei în derivațiile V2-V3 și/sau ≥1 mm în celelalte derivații.

Situații electrocardiografice particulare[46]:

- Se recomandă înregistrarea derivațiilor precordiale drepte V3R și V4R în cazul STEMI inferioare, pentru detectarea infarctului de ventricul drept concomitent.
- Subdenivelarea segmentului ST în V1-V3, mai ales însoțită de undă T pozitivă, poate fi însoțită de supradenivelarea segmentului ST de cel puțin 0,5 mm în derivațiile V7-V9, definind infarctul miocardic posterior.
- Subdenivelarea segmentului ST ≥1 mm în cel puțin 8 derivații de suprafață, asociată cu supradenivelarea segmentului ST în aVR și/sau V1 poate semnifica obstrucția arterei coronare stângi, echivalentul acesteia, sau afectarea severă trivasculară.

Este necesar a fi menționată și forma clinică a sindromului Wellens, denumit și sindromul arterei descendente anterioare sau „widow maker syndrome"[47], care se referă la evaluarea electrocardiografică în dinamică, asociată cu determinarea succesivă a troponinelor cardiace. Tipul A prezintă unde T bifazice în V2 și V3, iar tipul B prezintă unde T inversate, adânci, în V2-V3. Segmentul ST este de obicei la linia izoelectrică, dar poate fi întâlnită și o ușoară supradenivelare. Prezența acestor aspecte electrocardiografice are o specificitate înaltă (>97%) pentru ocluzia arterei descendente anterioare. Poate evolua către STEMI anterior. Depistarea acestui aspect electrocardiografic impune strategia urgentă de reperfuzie, întrucât riscul de deces este extrem de crescut.[48]

În prezența blocului major de ramură stângă, se folosesc următoarele criterii de diagnostic electrocardiografic al STEMI[46]:

- Supradenivelarea segmentului ST ≥1 mm, concordantă, în derivațiile cu complexul QRS pozitiv.
- Subdenivelarea concordantă a segmentului ST ≥1 mm în derivațiile V1-V3.
- Supradenivelarea segmentului ST ≥5 mm, discordantă, în derivațiile cu complexul QRS negativ.

Aspectul de bloc de ramură stângă în cazul electrostimulării ventriculului drept impune criteriile menționate anterior pentru blocul de ramură stângă pentru formularea diagnosticului de STEMI.

Modificările electrocardiografice în STEMI sunt dinamice în faza acută, unda T are amplitudine crescută și devine simetrică, în unele situații chiar înainte de apariția supradenivelării segmentului ST, care are convexitatea în sus. În evoluția următoarelor ore, scade amplitudinea supradenivelării segmentului ST, apare unda Q cu amplitudine >25% din amplitudinea undei R, iar unda T se negativează. Faza subacută este caracterizată de revenirea la linia izoelectrică a segmentului ST în majoritatea cazurilor, persistă unda Q și unda T este negativă. În faza cronică a STEMI se observă persistența undei Q de necroză.[44]

Teritorializarea modificărilor electrocardiografice în STEMI identifică porțiunea miocardului implicat

TABELUL 7. Corespondența teritoriilor ECG în STEMI și artera implicată

Teritoriul STEMI	Localizarea pe ECG	Artera implicată
Anterior	V3-V4	Artera descendentă anterioară
Anterior întins	V2-V5	Artera descendentă anterioară
Antero-lateral	V4-V6, DI, aVL	Artera descendentă anterioară, artera circumflexă
Lateral	DI, aVL	Artera circumflexă
Inferior	DII, DIII, aVF	Artera coronară dreaptă
Ventriculul drept	V3R-V4R	Artera coronară dreaptă
Posterior	Subdenivelarea ST în V1-V2 (modificări reciproce)	Artera descendentă posterioară, artera circumflexă

în derularea infarctului, permițând și estimarea localizării obstrucției acute la nivelul arterelor coronare subepicardice (Tabelul 7).[49]

Biomarkerii serici

Se efectuează uzual, însă nu trebuie să amâne sau să întârzie strategia de deschidere a arterei coronare implicate în infarct. Troponinele cardiace I și T sunt proteine contractile care intervin în modularea interacțiunii actină-miozină dependentă de calciu la nivelul miocardiocitelor, fiind prezente atât în aparatul contractil, cât și în citosol. Aceasta explică creșterea precoce a nivelului seric în cursul leziunii miocardice, dar și persistența îndelungată în periferie.

Troponinele serice cresc la 3-6 ore de la debutul infarctului, cu maximul la 12-24 ore și revenirea la valorile normale după 5-14 zile. Valoarea crescută a troponinelor serice este aceea care depășește a 99-a percentilă a populației normale de referință.[44]

Dozarea troponinelor înalt sensibile permite diagnosticul precoce de mare precizie al infarctului miocardic, precum și îmbunătățirea ratelor de diagnostic pentru afecțiunile miocardice non-coronariene; de asemenea, conferă predictibilitate măsurilor de profilaxie primară și secundară a bolilor cardiovasculare. Utilizarea clinică a troponinelor înalt sensibile (hs-Tn) duce la creșterea diagnosticului pozitiv de infarct miocardic, mai ales la femei, și, în consecință, la reducerea mortalității pacienților evaluați pentru sindroame coronariene acute.[50] Nivelurile detectabile de hs-Tn între limita de detecție a testului și limita superioară de referință sunt asociate cu viitoare evenimente cardiovasculare adverse majore.[51]

Creatinfosfokinaza serică și izoenzima miocardică (MB) cresc la 3-6 ore după debutul infarctului, cu maximul la 12-24 ore și revenirea la normal după trei zile.[44]

Troponinele serice și creatinfosfokinaza cresc și în alte condiții[52]:

i) Distrucția miocardică în contextul unei patologii cardiace: endocardite, miocardite, pericardite, tulburări de ritm, cardiomiopatii, insuficiență cardiacă, medicamente cu efect cardiotoxic direct (chimioterapice, simpatomimetice), droguri (cocaină, metamfetamină), chirurgie cardiacă, sindromul Takotsubo.

ii) Distrucția miocardică în bolile sistemice și patologiile extracardiace: efort fizic intens, insuficiență renală, diabet zaharat, boli oncologice, bronhopneumopatie cronică obstructivă, embolie pulmonară, boli ale sistemului nervos central, hipoxie sistemică, COVID-19.

iii) Cauze de creștere fals pozitivă: anticorpi heterofili, factorul reumatoid, fosfataza alcalină, biotină, hemoliză, probă biologică neconformă (coagulată), reacția încrucișată a anticorpilor față de troponinele cardiace cu cele musculo-scheletale.

Transaminazele serice, mai ales TGO, cresc la 6-12 ore de la debutul infarctului acut, ating vârful plasmatic la 36-48 de ore, normalizându-se în 4-6 zile. Mioglobina are o cinetică mai rapidă, dar nu este specifică necrozei miocardice. Dozarea lactic-dehidrogenazei serice (LDH) permite diagnosticul retrospectiv al infarctului miocardic acut, având vârful plasmatic la 4-5 zile de la debutul infarctului miocardic acut și se normalizează după 10 zile. Faza acută a infarctului miocardic se caracterizează și prin creșterea glicemiei și a lipidelor plasmatice, dar și prin creșterea markerilor biologici ai inflamației.[44]

Ecocardiografia transtoracică este de elecție în confirmarea diagnosticului de infarct miocardic acut, coroborată cu diagnosticul clinic, electrocardiografic și enzimatic. Datele clasice culese prin această tehnică se referă la tulburările de cinetică parietală regională, cu limitarea îngroșării sistolice a miocardului afectat, funcția sistolică ventriculară globală și funcția diastolică ventriculară (cu referire la ambele ventricule). Sunt documentate date privind eventualele complicații ale infarctului miocardic: tromboză intraventriculară, ruptură de sept interventricular sau de perete liber, regurgitare mitrală acută și ruptură de mușchi papilari, anevrism ventricular, epanșament pericardic și tamponadă cardiacă.[53] De asemenea, pot fi vizualizate elemente esențiale pentru diagnosticul diferențial: disecție de aortă, pneumotorax, embolie pulmonară.

Radiografia toracică nu are niciun aport în diagnosticul pozitiv al infarctului miocardic acut; poate evidenția modificări caracteristice insuficienței cardiace (cardiomegalie, stază, edem pulmonar acut) și poate aduce elemente necesare diagnosticului diferențial.

Explorările funcționale imagistice nu au niciun rol în faza acută a infarctului miocardic, fiind rezervate în perioada post-infarct pentru identificarea miocardului viabil și stabilirea riscului rezidual. *Tomografia computerizată* poate tranșa un diagnostic alternativ în etapa de urgență, când elementele de diagnostic nu susțin suspiciunea unui infarct miocardic acut. *Rezonanța magnetică nucleară* are un aport în diagnosticul situațiilor de suspiciune de STEMI, dar cu evidențierea angiografică de artere coronare permeabile.

Coronarografia invazivă este metoda de elecție de diagnostic a arterei închise, responsabile de infarct, cu evidențierea stenozei semnificative prin plăci de aterom, a trombozei intracoronariene sau a disecției de arteră coronară. În majoritatea cazurilor, are o contribuție la rezolvarea intervențională a leziunii responsabile. Ghidul european pentru managementul STEMI[46] recomandă un timp de maximum 120 de minute de la diagnosticarea STEMI până la revascularizarea miocardică intervențională.

Tabloul clinic în sindroamele coronariene acute fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI)

Durerea de tip coronarian este cea mai frecventă formă de manifestare clinică în cazul NSTEMI. Senzația este de durere retrosternală cu caracter de presiune, constricție sau greutate, care iradiază cel mai frecvent spre membrul superior stâng, submandibular sau la nivelul maxilarului; poate fi persistentă sau intermitentă.[38] Sunt posibile următoarele situații[54]:

- Angină *de novo*.
- Angină de repaus, prelungită (de obicei peste 20 de minute).
- Agravare/destabilizare a unei angine anterior stabile, în condiții de efort.
- Angină post-infarct miocardic.
- Forme atipice de angină: dispnee, durere epigastrică sau durere abdominală de tip colicativ.

Semnele de însoțire: greață, vărsături, criză diaforetică, palpitații, sincopă.

Examenul clinic poate fi normal. Decompensarea ventriculară stângă se poate exprima prin dispnee inspiratorie, polipnee, ortopnee, chiar edem pulmonar acut. Pot fi decelate tulburări de ritm (tahiaritmii), zgomot de galop, sufluri cardiace sistolice (complicații mecanice ale procesului ischemic, valvulopatii aortice preexistente), raluri de stază. Examenul clinic permite identificarea și excluderea unor patologii non-coronariene: embolie pulmonară, epanșamente pleuro-pericardice, pneumotorax, disecția de aortă (durere lancinantă de la debut, asimetria pulsului între membre, suflu diastolic aortic), focare de congestie pulmonară, abdomen acut medical sau chirurgical.

Investigațiile paraclinice în sindroamele coronariene acute NSTEMI

Electrocardiograma cu 12 derivații trebuie să fie obținută în maximum 10 minute de la primul contact medical[38] și poate evidenția subdenivelăriale segmentului ST de minimum 0,5 mm, orizontale sau descendente, inversiuni ale undei T, aplatizări ale undei T, sau pseudonormalizări ale undei T anterior negative, ori electrocardiogramă normală. Modificările trebuie să fie surprinse în cel puțin două derivații contigue.[55] Pot fi observate și supradenivelări tranzitorii ale segmentului ST; în cazul persistenței acestui aspect este luat în considerare un infarct de tip STEMI, aplicând strategia specifică de tratament.[54]

Subdenivelarea difuză de segment ST (≥7-8 derivații), cu amplitudine maximă în V4-V5, însoțită de inversarea undei T în V4-V5, este cel mai frecvent expresia electrocardiografică a afectării severe a arterei coronare stângi sau a bolii trivasculare severe cu prognostic rezervat. NSTEMI cu subdenivelarea maximă a segmentului ST în V1-V3 și cu modificări minore în oglindă în derivațiile inferioare și/sau derivațiile V5-V6 este puternic asociat cu aspectul de ocluzie totală.[56]

Diagnosticul sindromului coronarian acut NSTEMI în prezența blocului de ramură stângă sau a ritmului electrostimulat poate fi dificil și trebuie luate în calcul datele clinice și enzimatice.

Biomarkerii serici

Este obligatorie dozarea unui biomarker de leziune miocitară la toți pacienții cu suspiciune de NSTEMI. Se preferă dozarea troponinei serice înalt sensibile (hs-cTn).[38] Ca strategie practică, utilizând hs-cTn, se recomandă dozarea ei în dinamică (la prezentarea în urgență și la o oră, sau la prezentarea în urgență și la două ore), fiind coroborate datele obținute din evaluările clinice și electrocardiografice succesive.[38] Determinarea seriată a creatinfosfokinazei serice, respectiv a izoenzimei MB, poate fi utilă în cazul evoluțiilor ondulante, mai ales în cazul diagnosticului reinfarctizărilor, având în vedere că nivelul lor seric se normalizează mai repede decât cel al troponinelor.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie privind managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelarea de segment ST[38] stabilește o serie de implicații clinice ale determinării hs-cTn:

- Comparativ cu dozarea troponinelor standard, are valoare predictivă negativă mai mare pentru diagnosticul de infarct acut, scurtează intervalul de timp necesar diagnosticului pozitiv de NSTEMI și se reduce numărul de pacienți cu diagnosticul de angină instabilă.

- Cu cât nivelul seric al hs-cTn este mai mare, cu atât crește probabilitatea de infarct miocardic: valori de peste 5 ori limita superioară de referință au valoare predictivă pozitivă crescută pentru infarctul miocardic de tip I (>90%), iar creșterea de până la 3 ori limita superioară de referință are o valoare predictivă pozitivă limitată pentru diagnosticul de infarct miocardic acut (50-60%), fiind luate în calcul și alte patologii.
- Probabilitatea de infarct acut este cu atât mai mare cu cât diferența dintre creșterea și scăderea nivelului hs-cTn este mai mare.

Ecocardiografia transtoracică identifică tulburările de cinetică segmentară existente sau nou-apărute. Într-un studiu recent, nu s-a găsit nicio corelație între modificările segmentare de motilitate parietală, performanța sistolică globală (date oferite de ecocardiografia convențională) și severitatea bolii coronariene în cazul pacienților internați cu criterii de NSTEMI.[57] Ecocardiografia convențională poate fi completată cu administrarea de substanță de contrast sau cu tehnici de analiză a deformării longitudinale miocardice, pentru acuratețea aprecierii tulburărilor de cinetică parietală și stratificarea prognosticului.

Testele imagistice funcționale de stres sunt preferate probei de efort, prin precizia identificării zonelor de miocard viabil. *Rezonanța magnetică cardiacă* poate depista zone de fibroză miocardică, zone cicatriciale (diferențiază modificările acute de cele cronice), anomaliile de perfuzie și cinetică parietală, diferențiază infarctul miocardic de afectarea de tip miocarditic, inclusiv miocardita Takotsubo.[54] *Tomografia computerizată* stabilește diagnosticele alternative în cazul pacienților cu durere toracică și bilanț nesugestivpentru NSTEMI.

Angiografia coronariană prin tomografie computerizată (angiocoronarografia CT) are valoare predictivă negativă mare pentru excluderea diagnosticului de sindrom coronarian acut NSTEMI în cazul pacienților cu probabilitate pre-test scăzută sau intermediară pentru sindromul coronarian acut (hs-cTn normală, electrocardiogramă normală). Poate exclude condiții patologice cu risc mare de letalitate (embolia pulmonară, disecția acută de aortă).

Riscul ischemic în sindroamele coronariene acute NSTEMI este determinant pentru strategia terapeutică și încadrarea prognostică:

- Scorul TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*): un scor de 7 se asociază cu mortalitate de circa 40%[49].
- Scorul GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) stratifică trei grupe de risc: scăzut (GRACE ≤108); intermediar (GRACE 109-140); înalt (GRACE >140).[49]

Aprecierea *riscului hemoragic* (scorul CRUSADE) derivă din datele de mortalitate ridicată secundară evenimentelor hemoragice majore, acest risc fiind diminuat prin adoptarea de strategii de reducere a riscului hemoragic: abordul radial pentru explorarea invazivă coronarografică, folosirea heparinelor nefracționate, a bivalirudinei, evitarea inhibitorilor de glicoproteină IIb/IIIa.[54]

Coronarografia invazivă în vederea diagnosticului de boală coronariană și a revascularizării miocardice intervenționale se indică în funcție de riscul evaluat odată cu stabilirea diagnosticului de sindrom coronarian acut NSTEMI[38].

i) Strategia invazivă imediată (<două ore) se adoptă în condițiile unui *risc foarte crescut*, definit prin:

- Instabilitate hemodinamică
- Șoc cardiogen
- Durere toracică recurentă/refractară sub tratament
- Aritmii potențial letale
- Complicații mecanice
- Insuficiență cardiacă acută
- Subdenivelarea segmentului ST >1 mm în 6 derivații și supradenivelarea segmentului ST în aVR și/sau V1

ii) Strategia invazivă precoce (<24 ore) este abordată în condiții de *risc crescut*:

- Diagnosticul de NSTEMI stabilit
- Modificări ale fazei de repolarizare noi sau presupus nou-apărute
- Stop cardiac resuscitat fără documentarea supradenivelării de segment ST sau fără instalarea șocului cardiogen
- Scorul GRACE >140.

Pacienții cu angină instabilă (fără criterii de NSTEMI), precum și cei cu *risc intermediar* vor fi evaluați invaziv la mai puțin de 72 ore de la debutul simptomatologiei. În această categorie intră pacienții diabetici, cei cu performanță sistolică scăzută (fracția de ejecție a ventriculului stâng <40%), insuficiență cardiacă congestivă, boală cronică de rinichi, angină precoce post-infarct, revascularizare miocardică intervențională sau chirurgicală anterioară, scorul GRACE 109-140.[54]

Diagnosticul pozitiv

Sindroamele coronariene acute pot fi diagnosticate pe baza anamnezei amănunțite, a electrocardiogramei standard în 12 derivații și pe baza markerilor

TABELUL 8. Recomandările pentru diagnosticul inițial al STEMI

Recomandări	Clasa	Nivel
Monitorizarea ECG		
Înregistrarea ECG în 12 derivații și interpretarea acesteia este indicată cât mai curând posibil, în momentul primului contact medical, cu un maximum de întârziere de 10 minute.	I	B
Monitorizarea ECG cu posibilitatea de defibrilare este indicată cât mai repede posibil la toți pacienții cu suspiciune de STEMI.	I	B
Trebuie luată în considerare efectuarea derivațiilor ECG posterioare (V7-V9) la pacienții cu suspiciune mare de IM posterior (ocluzie de arteră circumflexă).	IIa	B
Trebuie luată în considerare utilizarea derivațiilor suplimentare precordiale drepte (V3R și V4R) la pacienții cu IM inferior, pentru identificarea concomitentă a infarctului de VD.	IIa	B
Analizele de sânge		
Efectuarea analizelor sangvine uzuale pentru markerii serici este indicată cât mai repede posibil în timpul fazei acute, dar aceasta nu trebuie să întârzie terapia de reperfuzie.	I	C

biochimici de necroză miocardică: troponinele cardiace T, I și creatinfosfokinaza serică – izoenzima miocardică MB (CK-MB). În practica clinică, este esențială diferențierea dintre NSTEMI și angina instabilă, posibilă pe baza evaluării biomarkerilor de necroză miocardică, biomarkeri cu valori crescute în NSTEMI față de AI.

Termenul de infarct miocardic acut (IMA) se utilizează atunci când există dovezi de leziune miocardică (definită ca fiind creșterea valorilor troponinei cu cel puțin o valoare peste percentila 99 a limitei de referință superioare) cu necroză, într-un tablou clinic caracteristic pentru ischemia miocardică, conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie 2020[46] și cel puțin una dintre următoarele:

1) Simptome de ischemie miocardică.
2) Modificări ischemice noi pe ECG.
3) Dezvoltarea undelor Q patologice pe ECG.
4) Dovezi imagistice ale pierderii miocardului viabil sau ale modificărilor de cinetică parietală localizată compatibilă cu etiologia ischemică".
5) Trombus intracoronar detectat angiografic sau la autopsie.[38]

Există ***cinci categorii de IMA***:[20, 49]

- Tipul 1 – IMA spontan asociat cu boală coronariană, datorat unui eveniment coronarian primar, în urma rupturii, erodării, fisurii sau disecției unei plăci de aterom.
- Tipul 2 – IMA secundar ischemiei miocardice, determinate de creșterea necesarului miocardic sau de scăderea aportului de oxigen, în urma spasmului coronarian, a emboliei coronariene, a disecției de aortă sau de arteră coronară, a anemiei severe, aritmiilor, hipertensiunii sau hipotensiunii arteriale.
- Tipul 3 – Moarte subită cardiacă, precedată de simptome sugestive pentru ischemie miocardică, însoțită de modificări ischemice pe ECG sau fibrilație ventriculară (FV), care are loc înainte de recoltarea probelor sangvine, sau de creșterea biomarkerilor cardiaci în sânge, ori atunci când IMA se stabilește în urma autopsiei.
- Tipul 4a – Infarct miocardic asociat cu intervenția coronariană percutanată (PCI).
- Tipul 4b – Infarct miocardic asociat cu tromboza de stent, documentată cu ajutorul angiografiei sau în timpul autopsiei.
- Tipul 5 – Infarct miocardic acut asociat cu bypassul aorto-coronarian.

Se consideră că pacienții cu durere toracică persistentă sau alte simptome sugestive pentru ischemia miocardică și cu supradenivelarea segmentului ST în cel puțin două derivații care privesc același teritoriu au STEMI.[46]

Managementul pacienților cu STEMI (diagnostic, tratament) se inițiază din momentul primului contact medical. Dacă se suspectează un STEMI, înregistrarea electrocardiogramei în 12 derivații trebuie obținută și interpretată cât mai repede posibil de la primul contact medical, pentru a facilita diagnosticul și triajul precoce al pacienților cu STEMI. Criteriile electrocardiografice au fost prezentate în subcapitolul Investigațiile paraclinice în sindroamele coronariene acute STEMI. La pacienții cu suspiciune clinică de ischemie miocardică și cu supradenivelarea segmentului ST, terapia de reperfuzie trebuie să fie inițiată cât mai repede posibil.

Analizele de sânge pentru markerii serici se efectuează uzual în faza acută, dar acestea nu trebuie să întârzie tratamentul de reperfuzie. Dacă există incertitudinea existenței unui IMA în evoluție, imagistica de urgență (ecocardiografia) poate ajuta la stabilirea diagnosticului și furnizarea la timp a tratamentului de reperfuzie.

În Tabelul 8 sunt redate recomandările pentru diagnosticul inițial al STEMI conform recomandărilor din ghidul Societății Europene de Cardiologie.[46]

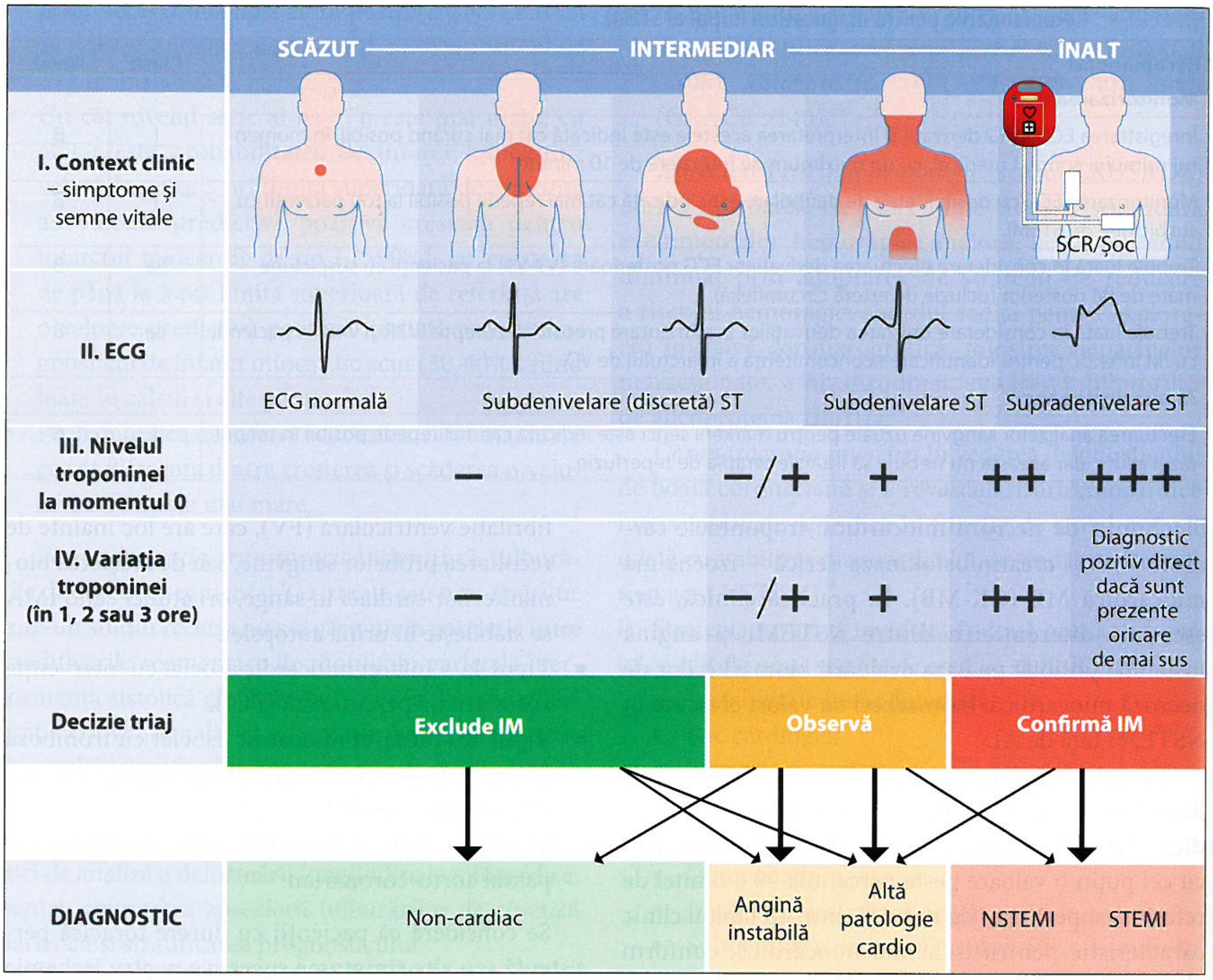

SCĂZUT
INTERMEDIAR
ÎNALT
I. Context clinic
– simptome și
semne vitale
SCR/Șoc
II. ECG
ECG normală
Subdenivelare (discretă) ST
Subdenivelare ST
Supradenivelare ST
III. Nivelul
troponinei
la momentul 0
–
–/+
+
++
+++
IV. Variația
troponinei
(în 1, 2 sau 3 ore)
–
–/+
+
++
Diagnostic
pozitiv direct
dacă sunt
prezente
oricare
de mai sus
Decizie triaj
Exclude IM
Observă
Confirmă IM
DIAGNOSTIC
Non-cardiac
Angină
instabilă
Altă
patologie
cardio
NSTEMI
STEMI

FIGURA 3. Algoritmul diagnostic și triajul în sindromul coronarian acut.

În Fig. 3 sunt redate algoritmul diagnostic și triajul în sindromul coronarian acut. Evaluarea inițială a pacienților se bazează pe integrarea caracteristicilor de probabilitate scăzută și/sau crescută, obținute conform contextului clinic (de exemplu, simptome, semnele vitale), electrocardiogramei cu 12 derivații și concentrației de troponină.

Datorită sensibilității și preciziei diagnostice mai mari în detectarea IMA la prezentare a testelor hs-cTn, intervalul de timp până la a doua troponină cardiacă poate fi scurtat. Ghidul european recomandă utilizarea algoritmului 0 h/1 h (cea mai bună opțiune, cu prelevarea sângelui la momentul 0 și la o oră) sau algoritmul 0 h/2 h (opțiunea a doua, cu prelevarea sângelui la momentul 0 și la două ore). Acești algoritmi ar trebui să fie integrați întotdeauna cu evaluarea clinică detaliată și cu ECG cu 12 derivații, iar prelevarea de probe repetate de sânge este obligatorie în caz de durere toracică în curs sau recurentă.[38]

Diagnosticul diferențial

Dintre pacienții neselectați care se prezintă în departamentul de urgență cu durere toracică acută, 10% au angină instabilă, 15-20% au NSTEMI, 5-10% au STEMI, 15% au alte patologii cardiace și 50% au boli non-cardiace.[38] Multiple patologii, atât cardiace, cât și non-cardiace pot mima SCA. Diagnosticul diferențial se bazează pe caracterele durerii, datele clinice sugestive și explorările paraclinice (ecocardiografie, radiografie toracică etc.).

Diagnosticul diferențial al tabloului clinic la pacienții cu SCA se face în principal cu:

- Pericardita acută – durere toracică anterioară, accentuată de obicei în inspirație și la tuse, care poate iradia în umărul stâng și spre marginea mușchiului trapez, atenuată în poziția „aplecat în față“; în unele cazuri se poate ausculta frecătura pericardică;
- Disecția acută de aortă – durerea are o intensitate foarte mare, maximă la debut, caracter „sfâșietor“, iradiază către posterior, interscapulovertebral stâng și către zona lombară, la examenul clinic se poate asocia cu deficit de puls, suflu diastolic de regurgitare aortică;
- Embolia pulmonară – durerea este de obicei laterotoracică, de natură pleuritică, se poate asocia cu

TABELUL 9. Diagnosticele diferențiale ale sindroamelor coronariene acute în contextul durerii toracice acute

Cardiac	Pulmonar	Vascular	Gastrointestinal	Ortopedic	Altele
Miopericardită	Embolie pulmonară	Disecție aortică	Esofagită, reflux sau spasm	Patologii Musculo-scheletale	Tulburări anxioase
Cardiomiopatii	Pneumotorax (în tensiune)	Anevrism de aortă simptomatic	Ulcer peptic, gastrită	Traumatism toracic	Herpes zoster
Tahiaritmii	Bronșită, pneumonie	Accident vascular cerebral	Pancreatită	Leziune musculară/ inflamație	Anemie
Insuficiență cardiacă acută	Pleurezie		Colecistită	Costocondrită	
Urgențe hipertensive				Patologii ale coloanei cervicale	
Stenoză valvulară aortică					
Sindrom Takotsubo					
Spasm coronarian					
Traumatism cardiac					

tuse și hemoptizie, și de regulă există condiții predispozante;

- Pneumotoraxul spontan – durerea apare după efortul de tuse sau strănut, se instalează brusc, se asociază cu dispnee intensă, este prezent timpanismul toracic la percuție, iar murmurul vezicular este absent;
- Alte boli pulmonare – pneumonia, pleurezia;
- Durerea articulară din costocondrite – cu caracter de junghi, înțepătură, se accentuează la palparea zonei dureroase;
- Disconfortul toracic cauzat de tulburări gastrointestinale: esofagită, spasm esofagian, ulcer gastroduodenal, colecistită, pancreatită.

Dintre patologiile care trebuie luate în considerare întotdeauna în diagnosticul diferențial al sindromului coronarian acut (potențial letale, dar totodată tratabile), cele mai frecvente sunt disecția de aortă, embolia pulmonară și pneumotoraxul în tensiune. Ecocardiografia ar trebui efectuată de urgență la toți pacienții cu instabilitate hemodinamică de cauză presupus cardiovasculară. Din ce în ce mai frecvent, sindromul Takotsubo a fost observat ca și diagnostic diferențial, acesta necesitând angiografie coronariană pentru excluderea sindromului coronarian acut.[38]

În Tabelul 9 sunt enumerate diagnosticele diferențiale ale sindromului coronarian acut în contextul durerii toracice acute.[38]

Tratament

Scopul tratamentului este restabilirea echilibrului dintre necesarul și oferta de oxigen la nivel miocardic, reducând astfel mortalitatea și morbiditatea. În vederea obținerii acestor obiective, pacienții sunt internați în unități de terapie intensivă coronariană, sub stricta monitorizare a parametrilor hemodinamici, a saturației arteriale în oxigen, a frecvenței respiratorii și a parametrilor echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic. Oxigenoterapia se impune în cazul scăderii saturației arteriale a oxigenului la valori sub 90%. Pentru ameliorarea durerii se administrează morfină 2-5 mg i.v. bolus, apoi 2 mg i.v. titrat la 5-7 min., în caz de persistență a durerii, în absența contraindicațiilor (istoric alergic, hipotensiune arterială), cu repetarea dozelor la 5-30 de minute. În cazul instituirii depresiei respiratorii post-administrare de morfină se poate utiliza ca antidot Naloxona 0,4-2 mg i.v.[38]

Tratamentul sindromului coronarian acut non-STEMI

Nitrații. Administrarea nitraților face parte din tratamentul standard al pacientului cu sindrom coronarian acut, administrarea parenterală fiind mai eficientă decât celelalte forme. Inițial se va administra nitroglicerina sublingual (tablete sau spray) – în absența hipotensiunii arteriale –; în cazul persistenței simptomatologiei se va administra perfuzia cu nitroglicerină 10-20 µg/min., doză care poate fi crescută cu 5-10 µg/min. la fiecare 5-10 minute până la ameliorarea simptomatologiei sau până la maximum 200 µg/min., cu precauție deoarece poate cauza hipotensiune arterială severă.[41]

Beta-blocantele. Prin antagonizarea efectelor catecolaminelor circulante și scăderea consumului de oxigen, beta-blocantele reduc progresia anginei instabile spre infarct, reinfarctizarea, aritmiile maligne și decesul în infarctul miocardic acut. Prin efectele cronotrop și inotrop negative ameliorează ischemia miocardică, prin scăderea necesarului de oxigen. Ținta terapeutică este obținerea frecvenței cardiace de repaus mai mică de 60 bpm.[41]

Contraindicațiile administrării beta-blocantelor includ blocul atrio-ventricular de grad înalt, astmul bronșic sever, utilizarea cocainei.

Blocantele canalelor de calciu. Sunt recomandate în cazul pacienților cu contraindicații ale beta-blocantelor sau în cazul în care administrarea concomitentă a nitraților cu beta-blocante nu a reușit să amelioreze simptomatologia. Sunt contraindicate în cazul pacienților cu disfuncție a ventriculului stâng sau cu insuficiență cardiacă.[43]

Antiagregantele plachetare. Aspirina este recomandată tuturor pacienților cu sindrom coronarian acut, în absența contraindicațiilor, cu o doză de încărcare de 150-300 mg, urmată de doza de întreținere de 75-100 mg/zi. Aspirina inhibă ireversibil ciclooxigenaza, cu rol în producerea tromboxanului A2. Efectul antiagregant plachetar este ireversibil, persistând pe toată durata de viață a trombocitului, în medie 7-10 zile.[58]

Clopidogrel se administrează în doza de încărcare de 300-600 mg, urmată de doza de întreținere de 75 mg/zi. Este un promedicament care necesită citocromul P450 și două reacții de oxidare pentru activare, astfel debutul acțiunii sale este întârziat cu aproximativ 2-6 ore. Efectul este ireversibil la nivelul trombocitelor, ținând 7-10 zile.[20]

Ticagrelor face parte din clasa ciclopentil-triazol-pirimidinelor, inhibă reversibil receptorul pentru ADP. Este un medicament activ, debutul acțiunii este rapid, 0,5-2 ore, efectul persistând 3-4 zile. Doza de încărcare este de 180 mg, iar doza de întreținere este de 90 mg de două ori pe zi. Studiul Plato a arătat superioritatea ticagrelor față de clopidogrel în ceea ce privește decesele de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral.[58]

Prasugrel face parte din clasa tienopiridinelor și inhibă ireversibil agregarea plachetară indusă de ADP. Este un promedicament ce necesită citocromul P450 pentru activare. Debutul acțiunii este rapid 0,5-4 ore, efectul ținând 5-10 zile. Doza de încărcare este de 60 mg, urmată de o doză de întreținere de 10 mg/zi. Este contraindicat în cazul pacienților cu istoric de accident vascular cerebral și nu au fost raportate beneficii la pacienții cu vârste peste 75 de ani și la cei cu greutatea sub 60 kg.[41]

Tratamentul pacienților cu sindrom coronarian acut presupune administrarea dublei antiagregări plachetare (DAP), adăugând la aspirină un inhibitor al receptorului P2Y12 sau un inhibitor al ADP. Ghidul european recomandă dubla antiagregare plachetară timp de 1 an, indiferent de strategia de revascularizare aleasă. Studiile DAPT (cu clopidogrel sau prasugrel) și PEGASUS-TIMI (cu ticagrelor) au evaluat oportunitatea prelungirii dublei antiagregări plachetare peste 12 luni și au arătat că pacienții cu dublă antiagregare plachetară prelungită au mai puține evenimente ischemice. Un instrument util în luarea deciziei dublei antiagregări plachetare prelungite este scorul DAPT, astfel, la pacienții cu scorul ≥2, extinderea DAPT peste 12 luni este favorabilă.

Antagoniștii de glicoproteină IIb/IIIa plachetară blochează receptorii plachetari care leagă plachetele între ele prin intermediul moleculelor de fibrinogen. Abciximab inhibă agregarea plachetară mai multe zile de la întreruperea perfuziei (persistă pe suprafața plachetară 14 zile). Se administrează în doze de 0,25 mg/kg bolus i.v., apoi perfuzie cu 0,125 µg/kg/min. (maximum 10 µg/min.). Eptifibatida și tirofiban sunt preparate sintetice, în cazul pacienților cu risc înalt se administrează eptifibatidă 180 µg/kg bolus i.v., apoi perfuzie cu 2 µg/kg/min., iar tirofiban perfuzie i.v. cu 0,4 µg/kg timp de 30 de minute, ulterior perfuzie cu 0,15 µg/kg/min. până la 48 de minute.[38]

Tratamentul anticoagulant este obligatoriu de administrat tuturor pacienților cu sindrom coronarian acut asociat terapiei antiagregante plachetare. Se pot utiliza atât heparina nefracționată, cât și heparinele cu greutate moleculară mică și fondaparinux.[38]

Heparina nefracționată acționează atât asupra factorului X, cât și asupra trombinei. Se leagă de antitrombina III și inactivează trombina, factorul Xa și alte proteaze. Doza inițială este de 60-70 UI/kg, maximum 4 000 UI bolus, urmate de o perfuzie continuă cu 12-15 UI/kgc/oră, maximum 1 000 UI/oră, cu monitorizarea aPTT la interval de 6 ore, cu valoarea-țintă de 50-75 s, de 1,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului. În caz de supradozaj se administrează sulfat de protamină. Cel mai frecvent efect secundar este trombocitopenia indusă de heparină.[41]

Heparinele cu greutate moleculară mică au acțiune mai intensă asupra factorului X și nu necesită monitorizarea aPTT, au o biodisponibilitate mai mare, induc mai rar trombocitopenie comparativ cu heparina.[38]

Enoxaparina se administrează în doză de 1 mg/kg la 12 ore, fiind contraindicată la o RFG mai mică de 15 ml/min./1,73 mp. Dacă RFG este mai mică de 30 ml/min./1,73 mp, se va reduce doza la 1 mg/kg la 24 de ore. Efectul anticoagulant se poate evalua prin determinarea nivelului de anticorpi anti-factorul Xa.[38]

Fondaparinux este un derivat sintetic pentazaharidic al heparinei, inhibă factorul Xa. Este contraindicat dacă RFG este mai mică de 20 ml/min./1,73 mp, se administrează s.c. o doză de 2,5 mg/24 ore, are cel mai favorabil profil de siguranță-eficiență, ghidurile recomandând de prima intenție fondaparinux la bolnavii cu NSTEMI.[38, 41]

Inhibitorii direcți ai trombinei inhibă transfomarea fibrinogenului în fibrină. Hirudina și bivalirudina nu interacționează cu proteinele plasmatice, realizează un nivel constant de anticoagulare și nu produc trombocitopenie. Doza inițială este de 0,75 mg/kg bolus i.v., urmată de 1,75 mg/kg/oră, timp de 4 ore după angioplastie. Se elimină renal, fiind contraindicați la o RFG ≤30 ml/min./1,73 mp.

Anticoagulantele directe orale (ACDO, *en.* DOAC), reprezentate de dabigatran, apixaban, rivaroxaban, pot fi utilizate în cazul sindroamelor coronariene acute.[20, 38, 41]

Revascularizarea miocardică. În funcție de categoria de risc a pacienților cu NSTEMI, se stabilește intervalul de timp în care au indicație de angiocoronarografie.[42] Pacienții cu risc foarte mare sunt cei cu instabilitate hemodinamică, șoc cardiogen, angină pectorală persistentă sau recurentă, aritmii ventriculare maligne sau stop cardio-respirator resuscitat, complicații mecanice post infarct miocardic, insuficiență cardiacă acută, subdenivelarea ST ≥1 mm în cel puțin 6 derivații, cu supradenivelarea ST în aVR și/sau în V1; toate acestea impun angiocoronarografie imediată, în primele două ore de la prezentare.[42]

Pacienții cu risc crescut sunt cei cu scorul GRACE ≥140, cu modificări noi ale undei T, dinamica markerilor de citoliză miocardică sugestivă pentru infarctul miocardic acut. Se recomandă angiocoronarografie în primele 24 de ore de la diagnosticare.

Pacienții cu risc intermediar sunt cei cu diabet zaharat, boală cronică de rinichi (RFG ≤60 ml/min./1,73 mp), cu fracția de ejecție a ventriculului stâng ≤40% sau cu insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală precoce post-infarct miocardic, istoric de revascularizare miocardică și scorul GRACE de 109-140. Se recomandă angiocoronarografie în primele 72 de ore de la debut.[42]

Pacienții cu risc scăzut: se recomandă evaluarea inițială noninvazivă a ischemiei miocardice, de preferat imagistic – strategie invazivă selectivă. Dacă este nevoie de explorare invazivă, se recomandă efectuarea acesteia în cadrul aceleiași internări.[42]

Revascularizarea miocardică chirurgicală. Printre factorii decizionali ai abordării chirurgicale se numără vârsta, comorbiditățile, severitatea leziunilor, antecedentele de revascularizare miocardică. În cazul pacienților cu disfuncție ventriculară stângă severă, diabet zaharat sau boală coronariană severă (leziune la nivelul trunchiului arterei coronare stângi, boală coronariană trivasculară sau bivasculară cu implicarea segmentului proximal al descendentei anterioare), CABG reprezintă metoda de elecție de revascularizare miocardică.[41,42]

În vederea luării celei mai bune decizii terapeutice, se utilizează scorul SYNTAX, derivat din studiul cu același nume, ce reprezintă suma punctelor atribuite fiecărei leziuni identificate la nivel coronarian. Dacă scorul SYNTAX ≥32, se recomandă CABG; în cazul unui scor SYNTAX mic, se recomandă revascularizarea miocardică intervențională [41,42]

Tratamentul pe termen lung. Principalele obiective ale terapiei pe termen lung în cazul pacienților cu NSTEMI sunt: reducerea riscului recurenței evenimentului coronarian, controlul simptomelor și stoparea progresiei disfuncției ventriculare stângi.

Măsurile de schimbare a stilului de viață sunt:

- renunțarea la fumat;
- dieta sănătoasă, de tip mediteranean, consumul de fructe și legume, pește de una-două ori/săptămână, utilizarea grăsimilor polinesaturate, consumul a 5-6 g de sare/zi;
- reducerea greutății corporale;
- recuperarea cardiovasculară;
- activitatea fizică regulată: 30-60 de minute de efort fizic aerob de cel puțin 5 ori/ săptămână;
- vaccinarea antigripală anuală;
- controlul factorilor de risc cardiovascular, cu atingerea valorilor-țintă recomandate de ghiduri în ceea ce privește tensiunea arterială, LDL-colesterolul, HbA1c;
- dubla antiagregare plachetară;
- tratamentul hipolipemiant – statine.
- inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei/ blocantele receptorilor angiotensinei II reduc mortalitatea, recurența infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral și insuficiența cardiacă. Se recomandă hipertensivilor cu disfuncție ventriculară stângă (fracția de ejecție a ventriculului stâng ≤40%), diabet zaharat, boală cronică de rinichi;
- blocantele receptorilor de aldosteron se recomandă pacienților cu fracția de ejecție a ventriculului stâng ≤40%);
- inhibitorii de neprilizină determină diureză, natriureză, relaxare miocrdică, acționează la nivel de remodelare ventriculară, reduc secreția de renină și aldosteron. Dacă fracția de ejecție a ventriculului stâng ≤35% se utilizează combinația sacubitril/valsartan;
- beta-blocantele le sunt recomandate pacienților cu disfuncție ventriculară stângă;
- inhibitorii de pompă de protoni în cazul pacienților cu risc de hemoragii gastrointestinale.

Urmărirea pacienților cu NSTEMI pe termen lung trebuie să cuprindă atât evaluarea aderenței la recomandările de schimbare a stilului de viață, terapia medicamentoasă, cât, mai ales, atingerea valorilor-țintă recomandate de ghidul Societății Europene

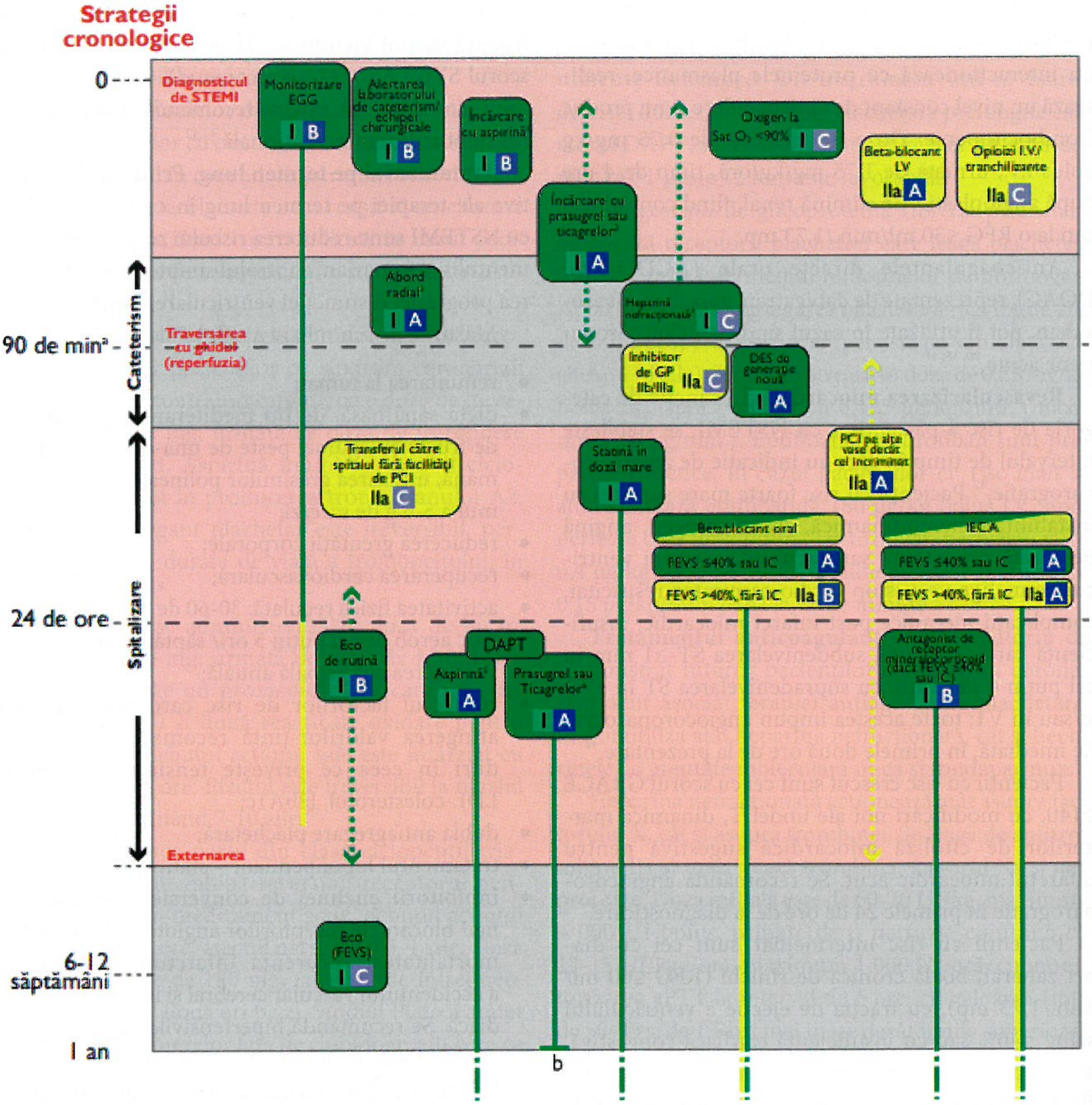

Strategii cronologice
0
90 de min^a
24 de ore
6-12 săptămâni
1 an
Cateterism
Spitalizare
Diagnosticul de STEMI
Traversarea cu ghidul (reperfuzia)
Externarea
Monitorizare EGG I B
Alertarea laboratorului de cateterism/ echipei chirurgicale I B
Încărcare cu aspirină^a I B
Încărcare cu prasugrel sau ticagrelor^a I A
Oxigen la Sat O2 <90% I C
Beta-bilocant I.V. IIa A
Opioizi I.V./ tranchilizante IIa C
Abord radial^a I A
Heparină nefracționată^a I C
Inhibitor de GP IIb/IIIa IIa C
DES de generație nouă I A
Transferul către spitalul fără facilități de PCI IIa C
Statină în doză mare I A
PCI pe alte vase decât cel incriminat IIa A
Betablocant oral
FEVS ≤40% sau IC I A
FEVS >40%, fără IC IIa B
IECA
FEVS ≤40% sau IC I A
FEVS >40%, fără IC IIa A
Eco de rutină I B
DAPT
Aspirină^a I A
Prasugrel sau Ticagrelor^a I A
Antagonist de receptor mineralocorticoid (dacă FEVS ≤40% sau IC) I B
Eco (FEVS) I C
b

FIGURA 4. Strategiile de management al pacienților cu STEMI[59]

de Cardiologie de NSTEMI, privind corectarea factorilor de risc cardiovascular și prevenția secundară.[38, 41]

Tratamentul sindromului coronarian acut STEMI

Tratamentul în faza pre-spital. Managementul pacienților cu STEMI în faza pre-spital trebuie inițiat cât mai rapid, pentru a se asigura reperfuzia precoce, aceasta având un rol prognostic deosebit de important. Majoritatea deceselor survin în primele ore de la debut, prin aritmii maligne ventriculare, reperfuzia fiind cu atât mai eficientă cu cât este aplicată mai precoce. Decizia pentru varianta de reperfuzie se ia pe baza timpului estimat de la stabilirea diagnosticului și până în momentul reperfuziei. Accesul la PTCA este ideal în primele 90 de minute, cu maximum 120 de minute de la diagnosticare, în caz contrar se inițiază terapia fibrinolitică în primele 10 minute de la stabilirea diagnosticului de STEMI, în absența contraindicațiilor.[46]

Reperfuzia mecanică prin PCI este net superioară celei farmacologice, cel mai mare beneficiu fiind obținut în primele 2-3 ore de la debutul simptomatologiei. Se recomandă ca intervalul de timp dintre primul contact medical și momentul angioplastiei să nu depășească 120 de minute, ideal PCI în primele 60 de minute.[42, 46]

În faza pre-spital, în primul rând se iau măsurile pentru ameliorarea durerii, se administrează oxigenoterapie, tratamentul aritmiilor maligne în cazul debutului STEMI cu fibrilație ventriculară.[42,46]

În cazul pacienților cu bradiaritmii se utilizează atropină 0,5 mg i.v., dacă este necesar, repetați la

TABELUL 10. Medicația antiplachetară și anticoagulantă

Medicament	Doze
Medicația antiplachetară	
Aspirină	Doza de inițiere de 150-300 mg oral (sau 75- 250 mg i.v. dacă ingestia orală nu este posibilă), urmată de o doză de menținere de 75-100 mg/zi
Clopidogrel	Doza de încărcare 300 mg oral, urmată de o doză de menținere de 75 mg/zi; La pacienții > 75 de ani doza de încărcare este de 75 mg, urmată de o doză de menținere de 75 mg/zi
Medicația anticoagulantă	
Enoxaparina	La pacienții cu vârsta <75 de ani: 30 mg i.v. bolus, urmat la 15 min. de 1 mg/kg s.c. la fiecare 12 ore, până la externare. Primele două doze nu ar trebui să depășească 100 mg per injecție. La pacienții cu vârsta >75 de ani nu se administrează bolus i.v; se începe prima doză s.c. de 0,75 mg/kg, maximum 75 mg s.c. per injecție pentru primele două doze La pacienții cu Clcr<30 ml/min., indiferent de vârstă, dozele sunt administrate o singură dată la 24 de ore.
Heparina nefracționată	60-70 UI/kg bolus cu un maxim de 4000 UI, urmat de o infuzie i.v. de 12 UI/kg, cu un maxim de 1000 UI/oră de 24-48 de ore. Valoarea-țintă a aPTT: 50-70 s sau de 1,5-2 ori mai mare decât valoarea martor, monitorizată la 3, 6 12, 24 ore.
Fondaparinux (doar cu streptokinază)	2,5 mg bolus i.v., urmat de o doză s.c. de 2,5 mg o dată pe zi, până la 8 zile sau până la externare.

fiecare 3-5 minute până la un total de 3 mg, pentru efectul vagolitic, în tulburările de conducere, bradicardii, ritmuri joncționale asociate foarte frecvent cu infarctul inferior.

Tahicardia sinusală generată de hiperreactivitatea simpatică sau compensator disfuncției de ventricul stâng, fiind un semn de prognostic negativ pentru efectul de creștere al consumului miocardic de oxigen, poate fi ameliorată prin controlul durerii și al anxietății, al hipovolemiei sau al insuficienței cardiace, fiind controlată eficient prin administrarea medicației beta-blocante.[46]

Este esențial ca hipertensiunea arterială acută să fie controlată în cazul tuturor pacienților cu STEMI, mai ales în situațiile de tromboliză, pentru a preveni evenimentele hemoragice cerebrale. În vederea obținerii controlului tensional eficient, se pot utiliza nitrați intravenos, inhibitori de enzimă de conversie, sartani.

Managementul STEMI în compartimentul coronarieni este realizat cu monitorizarea strictă cu toate echipamentele necesare, pentru a diagnostica precoce și a trata eficient complicațiile posibile (Fig. 4).

Angioplastia coronariană percutanată (PCI). Din momentul stabilirii diagnosticului de STEMI, tratamentul de reperfuzie trebuie instituit cât mai precoce. Angioplastia primară este metoda de reperfuzie de elecție, dacă poate fi realizată în primele 90 de minute, cu maximum de 120 de minute de la diagnosticare. În cazurile în care dezideratele de timp nu pot fi îndeplinite, se utilizează angioplastia facilitată, care presupune o tromboliză în prealabil, ulterior pacientul ajungând intr-un centru de PCI într-un interval cuprins între 3 și 24 de ore.[42,46]

Explorarea coronariană percutanată trebuie efectuată cât mai precoce posibil, se preferă abordul radial și se recomandă stentarea, de preferat cu stenturi farmacologic active de noua generație (everolimus, sirolimus, paclitaxel) de primă intenție; sunt cazuri în care se realizează extragerea trombusului intracoronarian, procedură nerecomandată în mod uzual. Stenturile farmacologic active de noua generație reduc riscul de vrestenozare, fără a crește riscul de tromboză tardivă.[42,46]

Terapia antiplachetară și anticoagulantă. Le este recomandată tuturor pacienților cu STEMI, indicația ghidului european de STEMI este de administrare cât mai precoce, înainte de angioplastie, utilizând dubla antiagregare plachetară (aspirină și inhibitor de receptor plachetar P2Y12 – prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) și tratament anticoagulant.

Dubla terapie antiagregantă plachetară trebuie menținută 12 luni, cu excepția cazurilor de contraindicații, indiferent de strategia de revascularizare abordată.[42,46]

Utilizarea inhibitorilor de glicoproteină IIb/IIIa se va face în momentul angioplastiei, la cazurile cu tromboză masivă sau în situațiile de salvare. Studiul FINESSE a adus dovezi ale eficienței GP IIb/IIIa încă de la primul contact medical, în cazul pacienților cu risc înalt.[46]

Terapia anticoagulantă este indicată de ghidul STEMI, cu asocierea dublei antiagregări plachetare, în timpul angioplastiei. În cazurile cu trombus intracoronarian masiv sau cu tromboză de ventricul stâng, această terapie anticoagulantă se va menține.[46]

În timpul procedurii de revascularizare miocardică primară, heparina nefracționată se administrează *in bolus* i.v. 70-100 UI/kg, sau 50-70 UI/kg la asocierea inhibitorilor de GP IIb/IIIa. Enoxaparina se administrează 0,5 mg/kg i.v., iar la adăugarea inhibitorilor GP IIb/IIIa, doza de enoxaparină se va menține.

TABELUL 11. **Contraindicațiile trombolizei**

Contraindicații absolute	Contraindicații relative
Accident vascular hemoragic sau de cauză neclară în antecedente	Accident ischemic tranzitoriu în ultimele 6 luni
Accident vascular ischemic în ultimele 6 luni	Terapie anticoagulantă orală
Malformații vasculare, neoplazii, afecțiuni ale sistemului nervos central	Sarcină în evoluție sau o săptămână post-partum
Traumă majoră recentă, intervenție chirurgicală, traumatism cranian în ultima lună	Hipertensiune arterială refractară (TA sistolică >180 mm Hg și/sau TA diastolică >110 mm Hg)
Hemoragie la nivelul sistemului gastrointestinal în ultima lună	Boală hepatică avansată
Afecțiuni hemoragice cunoscute	Endocardită infecțioasă
Disecția de aortă	Ulcer gastroduodenal activ
Puncții în zone non-compresibile în ultimele 24 de ore (biopsie hepatică, puncție lombară)	Resuscitare prelungită sau traumatică

TABELUL 12. **Tratamentul trombolitic**

Medicament	Doze
Streptokinaza	1,5 milioane de unități, în decurs de 30-60 de minute, i.v.
Alteplaza (tPA)	15 mg bolus i.v., 0,75 mg/kg în decurs de 30 de minute (până la 50 mg) apoi 0,5 mg/kg i.v. în decurs de 60 de minute (până la 35 mg)
Reteplaza (rPA)	10 unități + 10 unități bolus i.v. administrate la interval de 30 de minute
Tenecteplaza	Bolus i.v. unic: • 30 mg (6 000 UI) dacă greutatea pacientului (G) este <60 kg • 35 mg (7 000 UI) dacă G este 60-70 kg • 40 mg (8 000 UI) dacă G este 70-80 kg • 45 mg (9 000 UI) dacă G este 80-90 kg • 50 mg (10 000 UI) dacă G este ≥90 kg Se recomandă reducerea la jumătate a dozei la pacienții cu vârsta ≥75 de ani.

Fondaparinux nu se recomandă în angioplastia primară, având risc de tromboză de cateter![46] Bivalirudina se administrează in PCI primară 0,75 mg/kg bolus i.v., urmată de 1,75 mg/kg, timp de 4 ore.

Revascularizarea farmacologică în STEMI. Se recomandă în cazurile în care angioplastia primară nu poate fi efectuată în intervalul de timp recomandat. Fibrinoliza are o eficiență mai mică în obținerea reperfuziei miocardice și se asociază cu un risc mai mare de sângerare. Indicația de fibrinoliză se menține în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei STEMI, în absența contraindicațiilor menționate în Tabelul 11. Principalii reprezentanți și dozele de administrare sunt în Tabelul 12. Tenecteplaza este cel mai utilizat trombolitic, datorită eficienței crescute și administrării facile.[42,46]

Tratamentul anti-ischemic

Nitrații. Se administrează sublingual, ulterior urmând a se administra în perfuzie continuă, sub atenta monitorizare a parametrilor hemodinamici. Realizează vasodilatație coronariană și ameliorează spasmul coronarian.[46]

Beta-blocantele. Tratamentul beta-blocant trebuie inițiat precoce în primele 24 de ore tuturor pacienților, exceptând cazurile cu insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen, hipotensiune arterială, sindrom de debit cardiac scăzut, bradiaritmii sau boli pulmonare severe. În cazurile de tahicardie cu hipertensiune se poate administra metoprolol i.v. 5 mg la 5 minute, până la atingerea tensiunii arteriale și frecvenței cardiace dorite, ulterior urmând a fi administrat oral 12,5-50 mg de 2-4 ori/zi, până la doza maximă de 200 mg/zi.[20,41,46]

Medicația hipolipemiantă. Se inițiază din prima zi în doze mari (atorvastatină 80 mg), pentru efectele de stabilizare a plăcii de aterom, prin efectele pleiotrope ale acestei clase, având acțiune antiinflamatoare, antioxidantă și antitrombotică la nivelul endoteliului vascular.[46]

Inhibitorii enzimei de conversie. Sunt indicați încă din primele 24 de ore în cazul pacienților cu congestie pulmonară sau cu disfuncție sistolică de ventricul stâng, în absența hipotensiunii arteriale, a insuficienței renale acute. Au dovezi de creștere a supraviețuirii și ameliorează remodelarea ventriculară. În cazurile de intoleranță, se vor utiliza sartanii.[46]

Antagoniștii receptorilor de aldosteron. Spironolactona și eplerenona au dovezi în administrarea precoce post-infarct miocardic complicat cu disfuncție sistolică de ventricul stâng și insuficiență cardiacă. În studiul EPHESUS, eplerenona a avut dovezi de scădere a mortalității cu 15% în cazul pacienților post-infarct cu fracție de ejecție <40%. Nu se administrează în cazurile cu creatinină de peste 2 mg/dl la femei sau peste 2,5 mg/dl la bărbați.[58]

Revascularizarea chirurgicală prin bypass aorto-coronarian se va lua în considerare după eșecul PCI, atunci când ocluzia coronariană nu se pretează la PCI, în cazurile cu șoc cardiogen sau cu complicații mecanice (regurgitare mitrală acută prin ruptură de mușchi papilar, ruptură de perete liber ventricular sau ruptură de sept interventricular). În cazul pacienților cu boală coronariană multivasculară, cu indicație de intervenție de revascularizare prin CABG, se recomandă tratarea leziunii *culprit* prin angioplastie și ulterior efectuarea revascularizării chirurgicale.

Evoluția și complicațiile bolii coronariene

Majoritatea pacienților cu angină de efort stabilă au o evoluție naturală bună în timp, fără a fi necesare modificarea schemei de terapie antinginoasă sau revascularizarea coronariană. Această regresie a simptomelor în angina stabilă este bine documentată din studiile efectuate pe pacienții cu simptome anginoase, și poate reflecta adaptarea microvasculară și a vaselor epicardice la boala coronariană, inclusiv dezvoltarea circulației colaterale.[60] Conform studiului Framingham, 25% dintre pacienții cu angină stabilă dezvoltă un sindrom coronarian acut la 5 ani de la diagnosticare, cu risc de deces de 25% în primul an, urmat de 9% pe an.

Modificarea stilului de viață, tratamentul farmacologic și revascularizarea coronariană pot îmbunătăți simptomele. Angina pectorală poate avea și un prognostic rezervat în boala coronariană severă sau la pacienții cu comorbidități.[61] La acești pacienți, tratamentele antianginoase nu au îmbunătățit evoluția, nici chiar tratamentul beta-blocant nu a fost însoțit de reducerea mortalității după infarctul miocardic în angina stabilă. La fel, tratamentul invaziv de revascularizare coronariană nu a redus riscul de deces sau de eveniment cardiovascular la pacienții cu angină stabilă, deși a îmbunătățit simptomele. Mortalitatea crescută a fost prezentă în cazul asocierii diabetului zaharat, a bolii cronice de rinichi, a BPOC, precum și a severității anginei, disfuncției ventriculului stâng și prezenței modificărilor ischemice pe ECG.

În cazul pacienților cu IMA, mortalitatea intraspitalicească se datorează în primul rând insuficienței circulatorii ca urmare a disfuncției severe de ventricul stâng, complicațiilor mecanice, electrice și aritmice. Complicațiile pot fi precoce și tardive.

Insuficiența de pompă și șocul cardiogen

Insuficiența cardiacă (IC) este una dintre cele mai frecvente complicații ale STEMI, dar și unul dintre factorii majori de prognostic negativ, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Diagnosticul este stabilit pe baza tabloului clinic și a examenului radiologic, care evidențiază staza pulmonară. Nivelul seric al BNP are valoare limitată pentru stabilirea diagnosticului (nu există o valoare-prag validată în acest context clinic).[41] Insuficiența cardiacă poate apărea din cauza afectării miocardului, aritmiilor și complicațiilor mecanice.

Disfuncția ventriculară stângă se corelează cu dimensiunea infarctului, fiind o complicație frecventă a pacienților cu STEMI. Disfuncția poate fi asimptomatică sau simptomatică. La pacienții cu IMA mici și tulburări de cinetică parietală regională, funcția globală a ventriculului stâng este păstrată, datorită hiperkineziei compensatorii a miocardului viabil restant. Pe baza tabloului clinic de la internare, pacientul va fi încadrat în una din clasele Killip (având valoare prognostică), iar tratamentul va fi indicat în funcție de gradul insuficienței cardiace. Congestia pulmonară se ameliorează după reperfuzia cu succes a miocardului și administrarea tratamentului, dar poate evolua și către insuficiență cardiacă cronică.

Clasificarea Killip este utilizată pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă post-STEMI:[20]

- Clasa Killip I – fără raluri de stază și fără zgomot de galop ventricular, protodiastolic, zgomotul 3.
- Clasa Killip II – raluri de stază în mai puțin de jumătatea inferioară a bazelor pulmonare sau prezența zgomotului de galop, zgomotul 3.
- Clasa Killip III – edem pulmonar acut, raluri de stază pe mai mult de 50% din câmpurile pulmonare de la bază spre vârfuri.
- Clasa Killip IV – șoc cardiogen.

Șocul cardiogen este o complicație care poate apărea la 6-10% din pacienții cu STEMI și reprezintă o cauză frecventă de deces, cu o mortalitate ce ajunge la 50%. Șocul cardiogen este definit drept starea clinică de hipoperfuzie caracterizată de presiune sistolică <90 mm Hg și presiuni de umplere crescute (presiunea în capilarul pulmonar >18 mm Hg), cu indicele cardiac <2,2 l/min./m^2 și debitul urinar <20 ml/min., și se datorează pierderii extensive de țesut miocardic viabil. Șocul cardiogen este rareori prezent la debutul IMA, dar poate apărea la 50% din cazuri în primele 6 ore și în 75% din cazuri în primele 24 de ore.[41,44]

Șocul cardiogen în IMA se datorează afectării extensive a ventriculului stâng, dar poate apărea și în infarctul de ventricul drept. Cauzele acestuia sunt reprezentate de infarctul întins de ventricul stâng, ruptura de sept interventricular, regurgitarea mitrală acută severă, tamponada cardiacă sau ruptura de perete liber. Funcția sistolică a ventriculelor stâng și drept, precum și prezența complicațiilor mecanice trebuie evaluate urgent ecocardiografic. Debitul urinar trebuie monitorizat la pacienții cu IMA și șoc cardiogen. Diagnosticul de șoc cardiogen trebuie stabilit în condițiile în care au fost excluse alte cauze de hipotensiune. Dintre factorii de risc pentru apariția șocului cardiogen la pacienții cu IMA sunt menționați infarctul miocardic cu localizare anterioară, prezența infarctului miocardic în antecedente, vârsta înaintată, sexul feminin, diabetul zaharat.

Pacienții cu șoc cardiogen prezintă, pe lângă simptomele datorate IMA, dispnee, diaforeză, extremități reci, iar din cauza hipoperfuziei cerebrale pot asocia oligurie și afectarea senzorială. La auscultație se decelează prezența zgomotului 3 și a ralurilor pulmonare de stază (bazale sau extinse pe întreaga arie pulmonară). Testele de laborator pot evidenția valori crescute ale creatininei serice, acidoza lactică și hipoxemia arterială. Examenul radiologic evidențiază semne de congestie pulmonară, iar electrocardiograma și ecocardiografia, semne de infarct miocardic întins, ischemie difuză severă.

Atât prognosticul pe termen scurt, cât și mortalitatea pe termen lung sunt asociate cu prezența și magnitudinea disfuncției sistolice a ventriculului stâng, severitatea regurgitării mitrale, dar și cu prezența disfuncției sistolice a ventriculului drept.[41] Evoluția în timp a remodelării ventriculului stâng post-infarct, cu modificarea globală a ventriculului, care capătă formă sferică, determină dilatarea cavităților inimii, cu cardiomiopatie dilatativă, afectarea funcției sistolice și insuficiență cardiacă.

Insuficiența ventriculară dreaptă

Apare frecvent la pacienții cu IM inferior sau infero-posterior, însă doar în 10% din cazuri este severă (atunci când este implicată originea sau segmentul proximal al arterei coronare drepte). În cele mai multe cazuri, recuperarea este completă, deoarece peretele ventriculului drept este subțire, cu un necesar scăzut de oxigen, și este irigat și de ramurile colaterale.

Pacienții cu IM inferior sau infero-posterior și disfuncție de ventricul drept prezintă hipotensiune arterială, vene jugulare turgescente, cu câmpuri pulmonare clare, în absența dispneei. În cazul pacienților cu disfuncție severă de ventricul drept, aceștia pot prezenta simptome de debit cardiac scăzut, hipotensiune și oligurie. Examenul clinic al acestor pacienți relevă de regulă presiune venoasă centrală peste 8 cm H_2O, semnul Kussmaul, hipotensiune arterială, regurgitare tricuspidiană, puls paradoxal, galop de ventricul drept. Electrocardiograma evidențiază de obicei IM inferior, cu supradenivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale extreme (V4R). Poate fi prezentă supradenivelarea segmentului ST de 1 mm în derivațiile precordiale V2-V3. Ecocardiografia este investigația diagnostică cea mai utilă în practica clinică, deoarece evidențiază dilatarea ventriculului drept și disfuncția sistolică a acestuia, asociate tulburării de cinetică parietală la nivelul peretelui inferior. Este utilă și pentru diagnosticul diferențial al altor sindroame care pot mima disfuncția de ventricul drept (cum ar fi tamponada cardiacă). Cateterizarea arterei pulmonare poate aduce informații utile în diagnosticul disfuncției de ventricul drept asociată infarctului acestuia.

Complicațiile mecanice. Unele dintre cele mai dramatice complicații ale STEMI sunt cele care implică ruptura miocardului infarctizat. Incidența acestor complicații este greu de estimat, dar în ultimii ani, odată cu extinderea utilizării PCI primare, frecvența complicațiilor mecanice a scăzut considerabil.[41] Aceste complicații pot să apară în primele zile după STEMI (1-14 zile de la debutul IMA), fiind mai frecvente în primele 3-5 zile, au un prognostic nefavorabil rapid, fiind potențial letale. Diagnosticarea lor trebuie să fie rapidă, pentru a se putea adopta strategia terapeutică adecvată. Hipotensiunea arterială brusc instalată trebuie să ridice suspiciunea apariției unei complicații mecanice care trebuie rapid investigată ecocardiografic. Se suspectează o complicație mecanică în caz de hipotensiune brusc instalată, reapariție a durerii toracice, sufluri cardiace noi sugestive de regurgitare mitrală sau de defect septal interventricular, congestie pulmonară.

Evaluarea ecocardiografică de urgență este necesară când se suspectează complicații mecanice:

- ruptura acută de perete liber ventricular;
- ruptura de sept interventricular;
- ruptura de mușchi papilar.

Ruptura de perete liber ventricular

Ruptura acută de perete liber ventricular se caracterizează prin colaps cardiovascular cu disociație electro-mecanică. Aceasta este de obicei o complicație fatală (responsabilă de 10% din cauzele de mortalitate intraspitalicească[41]), care nu răspunde la manevrele standard de resuscitare cardio-respiratorie (rareori există timp suficient pentru a transporta pacientul în sala de chirurgie cardiacă). În aproximativ 25% din cazuri, ruptura peretelui liber ventricular are loc în doi timpi, este subacută, formarea de trombus sau de aderențe ducând la închiderea soluției de continuitate din peretele ventricular și oferind astfel timpul necesar pentru pericardocenteză și intervenția chirurgicală.

Tabloul clinic poate simula reinfarctizarea (datorită recidivei durerii și a supradenivelării segmentului ST), dar mai frecvent apare deteriorarea hemodinamică bruscă, cu hipotensiune tranzitorie sau persistentă. Diagnosticul clinic și ecocardiografic se stabilește prin evidențierea semnelor clasice ale tamponadei cardiace. Prezența revărsatului lichidian pericardic, singură, nu este suficientă pentru a stabili diagnosticul de ruptură subacută de perete liber ventricular, nefiind specifică. Clasic, în această complicație se descrie o masă intrapericardică ecodensă compatibilă cu un trombus (hemopericard). Intervenția chirurgicală trebuie efectuată de urgență.

Ruptura de sept interventricular

Această complicație poate duce la deteriorarea clinică rapidă și severă a pacientului. Este suspectată de auscultația unui suflu sistolic intens. Ecocardiografia Doppler color precizează localizarea defectului septal interventricular. La pacienții cu IM anterior, ruptura septului interventricular se produce de regulă la nivel apical, pe când în infarctele inferioare, ruptura septului se produce de regulă la nivel bazal, prognosticul fiind mai nefavorabil din cauza tulburărilor de conducere asociate. Mortalitatea este mai mare în ruptura de sept interventricular infero-bazal, defectele localizate la acest nivel fiind mai greu accesibile chirurgical comparativ cu cele antero-apicale.

Momentul optim pentru intervenția chirurgicală în cazurile fără instabilitate hemodinamică este controversat, ținând cont că intervenția chirurgicală efectuată în țesut necrozat friabil are șanse mai mici de reușită.[41]

Ruptura de mușchi papilar

Este o complicație rară, dar de cele mai multe ori poate fi fatală. Ruptura de mușchi papilar poate fi parțială sau totală. Ruptura completă a mușchiului papilar este o complicație severă, incompatibilă cu supraviețuirea, determinând o regurgitare mitrală severă. greu de tolerat hemodinamic. Ruptura parțială, a unei porțiuni a mușchiului papilar, frecvent vârful acestuia, este mai des întâlnită și determină apariția unei regurgitări mitrale severe, dar nu neapărat fatale. Infarctul peretelui inferior poate determina ruptura mușchiului papilar postero-medial, iar ruptura mușchiului antero-lateral survine ca o complicație a IM antero-lateral.

În afara cazurilor care apar drept complicație mecanică în contextul rupturii de mușchi papilar, regurgitarea mitrală este o complicație frecventă la pacienții cu IMA, apare de obicei în primele 2-7 zile post-infarct și are grade variate de severitate. Cea mai frecventă cauză de regurgitare mitrală post-infarct este modificarea geometriei regionale a VS, de obicei secundară unui infarct miocardic inferior.

Regurgitarea mitrală funcțională reprezintă unul din factorii de prognostic negativ independenți pe termen lung.

Aritmiile și tulburările de conducere în faza acută. IMA poate debuta printr-o aritmie pitențial letală: tahicardia ventriculară (TV), fibrilația ventriculară (FV) sau o tulburare de conducere (bloc atrio-ventricular total) care necesită intervenția imediată. Aceste aritmii ventriculare maligne reprezintă cauza principală de moarte subită cardiacă la pacienții cu SCA și impun revascularizarea miocardică de urgență. La pacienții cu SCA, cauzele aritmiilor cardiace sunt reprezentate în general de ischemia miocardică persistentă, hipoxie, insuficiența de pompă, dezechilibrele hidro-electrolitice, acido-bazice și ale sistemului nervos vegetativ.

Aritmiile ventriculare

Extrasistolele ventriculare (ESV) sunt frecvente în faza inițială a IMA. Indiferent de complexitatea lor (fenomen R/T, complexe QRS polimorfe, scurte pase de extrasistole ventriculare), valoarea lor predictivă pentru fibrilația ventriculară este controversată și nu necesită terapie specifică.[41]

Folosirea frecventă a terapiei de reperfuzie și a beta-blocantelor în sindromul coronarian acut a dus la reducerea incidenței FV și a TV cu deteriorare hemodinamică, însă rămâne în jurul a 6-8% din pacienții cu STEMI în faza acută.[41]

Cardioversia electrică (sincronă cu unda R a electrocardiogramei) este tratamentul preferat pentru tahicardia ventriculară susținută la pacientul instabil hemodinamic. Pacienții conștienți necesită anestezie sau sedare înaintea efectuării cardioversiei electrice. Fbrilația ventriculară/tahicardia ventriculară fără puls sunt asociate întotdeauna cu stopul cardiac, necesitând defibrilare (manuală sau cu defibrilator automat extern) conform ghidurilor de resuscitare.

Aritmiile supraventriculare

Fibrilația atrială (FiA) este una dintre cele mai frecvente aritmii supraventriculare care apare la pacienții cu STEMI (aproximativ 21% din cazuri).[41] Această aritmie apare mai frecvent la pacienții cu infarcte întinse, vârstnici, cu insuficiență cardiacă și comorbidități asociate. Prezența fibrilației atriale la pacienții cu IMA este asociată cu un prognostic nefavorabil atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, cu o rată mai mare de reinfarctizări, AVC și un risc mai mare de a dezvolta insuficiență cardiacă, comparativ cu pacienții fără FiA. Un risc crescut pe termen lung de AVC au chiar și pacienții cu STEMI și episode scurte autolimitate de FiA.[41] În cele mai multe cazuri, aritmia este bine tolerată și nu necesită tratament specific, cu excepția tratamentului anticoagulant pentru a preveni complicațiile tromboembolice.

Alte tahicardii supraventriculare sunt rare și de obicei autolimitate. Pot răspunde la manevrele vagale sau la compresiunea sinusului carotidian. Beta-blocantele pot fi eficiente, în lipsa contraindicațiilor.

Bradicardia sinusală și blocul atrio-ventricular (BAV)

Bradicardia sinusală este mai frecventă în special infarctele inferioare, în prima oră (9-25% dintre pacienți).[41]

Blocul atrio-ventricular (BAV) apare la aproximativ 7% din pacienții cu STEMI, iar blocul de ramură la, aproximativ 5,3% din pacienții cu STEMI.[41] Mortalitatea intraspitalicească și tardivă este mai mare în cazul pacienților cu BAV peri-infarct, comparativ cu cei cu conducere AV păstrată. Mortalitatea crescută este corelată cu extensia leziunii miocardice necesare apariției blocului.

BAV de gradul I nu necesită tratament. BAV de gradul II tip I este asociat de obicei STEMI inferioare și nu se asociază cu decompensarea funcției cardiace. BAV de gradul II Mobitz 2 sau BAV III cu bradicardie pot provoca hipotensiune sau insuficiență cardiacă și necesită cardiostimularea temporară dacă nu răspund la administrarea de atropină i.v.

BAV complet asociat infarctului inferior este de obicei tranzitoriu (cu complexe QRS înguste, cu ritm de scăpare >40 bpm) și nu se asociază cu creșterea mortalității. În schimb, BAV asociat IM anterior este mai frecvent localizat infranodal și se asociază cu un ritm de scăpare instabil, cu complexe QRS largi, fiind secundar unei necroze miocardice extinse.

Blocul de ramură stângă (BRS) nou-apărut indică necroză anterioară întinsă, cu probabilitate mare de a dezvolta BAV complet și insuficiență cardiacă.

Remodelarea ventriculului stâng post-infarct miocardic acut presupune modificări atât morfologice, cât și funcționale în zona necrozată, dar și în restul miocardului. Remodelarea începe după ocluzia arterei coronare, în primele minute și continuă luni și ani de zile post-infarct. Aceste modificări includ expansiunea infarctului (subțierea și dilatarea zonei infarctate), dilatarea consecutivă și hipertrofia restului miocardului, fibroză interstițială și alterarea contractilității.

Anevrismul de ventricul stâng este definit de existența unor segmente cu expansiune sistolică paradoxală (diskinezie). Această complicație apare de regulă când expansiunea infarctului este continuă și miocardul se transformă în țesut cicatricial. Anevrismul are un perete subțire, alcătuit din țesut fibros, și are o bază largă de comunicare cu cavitatea restantă, contractilă a ventriculului stâng. Prezența anevrismului de ventricul stâng afectează performanța sistolică a acestuia prin fibrozarea țesutului contractil și pierderea contracției eficiente, prin expansiunea sistolică paradoxală care „fură" o parte din volumul ventriculului.[41]

Frecvența de apariție a anevrismului de ventricul stâng este în jur de 5%, peste 80% dintre anevrisme fiind localizate antero-lateral, cuprinzând și apexul. Acestea se asociază frecvent cu prezența la coronarografie a ocluziei totale a arterei descendente anterioare (ADA), în absența unei circulații colaterale. În jur de 5-10% dintre anevrisme sunt localizate la nivelul peretelui inferior.

Prezența anevrismului de ventricul stâng se asociază cu un risc crescut de moarte subită din cauza tulburărilor de ritm ventriculare maligne. Riscul de ruptură a anevrismului este mic, iar corecția chirurgicală este indicată în cazul anevrismelor mari, la pacienții cu insuficiență cardiacă și angină.

Anevrismul de ventricul stâng trebuie diferențiat de *pseudoanevrism,* care este o ruptură localizată a miocardului, limitată de aderențe ale pericardului, cu o bază îngustă, mult mai mică decât diametrul său maxim. Riscul de ruptură a pseudoanevrismelor este de 30-45% și de aceea se recomandă corecția lor de urgență.

Pericardita. Există trei tipuri de complicații la nivelul pericardului cre pot să apară în contextul IMA:

- efuziunea pericardică;
- pericardita precoce post-infarct (apare în primele zile, este tranzitorie);
- pericardita tardivă post-infarct în cadrul sindromului Dressler (apare în una-două săptămâni după STEMI).

Frecvența acestei complicații a scăzut mult în ultimii ani datorită folosirii tot mai frecvente a angioplastiei primare și este legată de dimensiunea mare a infarctului și mai ales de întârzierea reperfuziei miocardice sau de eșecul acesteia.

Criteriile de diagnostic includ două dintre următoarele:

- prezența durerilor de tip pleuritic (85-90% din cazuri);
- frecătură pericardică (≤33% din cazuri);
- modificări ale ECG (până la 60% din cazuri), cu supradenivelare nouă difuză de segment ST, sau subdenivelare de PR;
- efuziune pericardică în aproximativ 60% din cazuri. La pacienții cu lichid în cantitate medie (>10 mm detectată ecocardiografic), se indică evaluarea pentru excluderea unei posibile rupturi subacute de perete liber ventricular stâng.

Pericardita acută poate complica STEMI cu necroză transmurală. Clinic, durerea are un caracter ascuțit, fiind influențată de poziția corpului și de respirație. Este însoțită deseori de frecătură pericardică.

Complicațiile de tip trombotic. Pe durata spitalizării pacienților cu IMA pot apărea complicații de tip trombotic:

- tromboza intraventriculară;
- tromboza venoasă profundă.

Tromboza intraventriculară stângă poate să apară și în absența anevrismului de ventricul stâng, de obicei la pacienții cu IMA anterior întins, care pot asocia în până la un sfert dintre cazuri trombusuri parietale. Pacienții cu risc de a dezvolta embolii sistemice (mai ales cei cu trombusuri mobile și protruzive), trebuie tratați inițial cu heparină nefracționată (HNF) i.v. sau heparină cu greutate moleculară mică (HGMM). Tratamentul anticoagulant este indicat până la 6 luni post-infarct tuturor pacienților cu tromboză parietală diagnosticată imagistic. Dacă la reevaluarea ecocardiografică nu mai există tromboză parietală, tratamentul anticoagulant poate fi întrerupt, din cauza riscurilor triplei terapii antitrombotice.

Tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar sunt relativ rare după STEMI, excepție fiind pacienții care nu se mobilizează rapid din cauza insuficienței cardiace sau din alte motive.

Ischemia post-infarct se poate manifesta ca angină pectorală precoce sau tardivă, ischemie silențioasă, reinfarctizare (în primele 28 de zile), recidivă de infarct (după 28 de zile).[41]

Bibliografie

1. Office of Disease Prevention and Health Promotion Healthy People 2020. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2021. Available at: https://www.healthypeople.gov/2020/data-search/. Accessed 01 August 2021.
2. Kochanek KDXJ, Arias E. Mortality in the United States, 2019. NCHS data brief, no 395. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2020.
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743.
4. Odden MC, Coxson PG, Moran A, et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med.* 2011;124(9):827-833.e825.
5. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
6. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
7. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-753.
8. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12-85.
9. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):133-143.
10. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524-533.
11. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the „vulnerable plaque“: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(8):846-855.
12. Fox KAA, Metra M, Morais J, et al. The myth of 'stable' coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1):9-21.
13. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ.* 2005;331(7521):869.
14. Hoogeveen RM, Hanssen NMJ, Brouwer JR, et al. The challenge of choosing in cardiovascular risk management. *Neth Heart J.* 2022;30(1):47-57.
15. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation.* 2008;117(1):103-114.
16. Shah BN, Khattar RS, Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur Heart J.* 2013;34(18):1323-1336.
17. Camici PG, Wijns W, Borgers M, et al. Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium). *Circulation.* 1997;96(9):3205-3214.
18. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(11):1445-1453.
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477.

20. Bunce NH, Ray R, Patel H. Cardiology. In Kumar & Clark's Clinical Medicine, Tenth Edition. Feather A, Randall D, Waterhouse M (Eds.). Elsevier Limited, 2021:1019-1132.
21. AlBadri A, Leong D, Bairey Merz CN, et al. Typical angina is associated with greater coronary endothelial dysfunction but not abnormal vasodilatory reserve. *Clin Cardiol.* 2017;40(10):886-891.
22. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA (sub redacția). Manual de Cardiologie. Cap. 20. Boala coronariană cronică. Ed. Medicală, 2020. pp 411-430.
23. Byrd III B, Chidsey G. Echocardiography in stable coronary artery disease. În: Lang RM, Goldstein SA, Kronzon I, Khandheria BK, Saric M, Mor-Avi V (Eds). ASE's Comprehensive Echocardiography. Third Edition. Elsevier Inc. 2022. Chap. 44. pp. 260-262.
24. Lear SA, Brozic A, Myers JN, et al. Exercise stress testing. An overview of current guidelines. *Sports Med.* 1999;27(5):285-312.
25. Mornoș C, Dan R, Lazăr MA, Ionac I. Sindroame coronariene cornice. Cap. 7. În: Luca CT, Ivan MV (Eds). Curs de Cardiologie. Ed. „Victor Babeș" Timișoara, 2022. pp. 113-124.
26. Kharabsheh SM, Al-Sugair A, Al-Buraiki J, et al. Overview of exercise stress testing. *Ann Saudi Med.* 2006;26(1):1-6.
27. Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise Stress Testing: Indications and Common Questions. *Am Fam Physician.* 2017;96(5):293-299.
28. Fitzgerald BT, Scalia WM, Scalia GM. Female False Positive Exercise Stress ECG Testing – Fact Versus Fiction. *Heart Lung Circ.* 2019;28(5):735-741.
29. Kohli P, Gulati M. Exercise stress testing in women: going back to the basics. *Circulation.* 2010;122(24):2570-2580.
30. Gonzalez JA, Beller GA. Choosing exercise or pharmacologic stress imaging, or exercise ECG testing alone: How to decide. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(2):555-557.
31. Klein R, Celiker-Guler E, Rotstein BH, et al. PET and SPECT Tracers for Myocardial Perfusion Imaging. *Semin Nucl Med.* 2020;50(3):208-218.
32. Cuddy-Walsh SG, deKemp RA, Ruddy TD, et al. Improved precision of SPECT myocardial blood flow using a net tracer retention model. *Med Phys.* 2023;50(4):2009-2021.
33. Patel AR, Salerno M, Kwong RY, et al. Stress Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(16):1655-1668.
34. Shreya D, Zamora DI, Patel GS, et al. Coronary artery calcium score – a reliable indicator of coronary artery disease? *Cureus.* 2021;13(12):e20149.
35. Serruys PW, Hara H, Garg S, et al. Coronary computed tomographic angiography for complete assessment of coronary artery disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(7):713-736.
36. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart.* 2017;103(21):1727-1732.
37. Holmberg M, Andersson H, Winge K, et al. Association between the reported intensity of an acute symptom at first prehospital assessment and the subsequent outcome: a study on patients with acute chest pain and presumed acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):216.
38. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367.
39. Biesemans L, Cleef LE, Willemsen RTA, et al. Managing chest pain patients in general practice: an interview-based study. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):80.
40. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
41. Ginghină C. Mic tratat de Cardiologie. Ediția a doua. Editura Academiei Române, 2017.
42. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.
43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-269.
44. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA (sub redacția). Manual de Cardiologie. Cap. 21. Sindroamele coronariene acute cu supradenivelare de segment ST (NSTEMI). Ed. Medicală, 2020. pp 431-448.
45. DeVon HA, Mirzaei S, Zègre-Hemsey J. Typical and Atypical Symptoms of Acute Coronary Syndrome: Time to Retire the Terms? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e015539.

46. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177.
47. Al-Assaf O, Abdulghani M, Musa A, et al. Wellen's syndrome: the life-threatening diagnosis. *Circulation.* 2019;140(22):1851-1852.
48. Alexander J, Rizzolo D. Wellens syndrome: An important consideration in patients with chest pain. *Jaapa.* 2023;36(2):25-29.
49. Mornoş C, Lazăr MA, Ionac I, Dan R. Sindroame coronariene acute. Cap. 8. În: Luca CT, Ivan MV (Eds). Curs de Cardiologie. Ed. „Victor Babeş" Timişoara, 2022. pp. 125-143.
50. Korley FK, Jaffe AS. High sensitivity cardiac troponin assays – how to implement them successfully. *EJIFCC.* 2016;27(3):217-223.
51. Aw TC, Huang WT, Le TT, et al. High-sensitivity cardiac troponinsin cardio-healthy subjects: acardiovascular magnetic resonance imaging study. *Sci Rep.* 2018;8(1):15409.
52. Chauin A. The main causes and mechanisms of increase in cardiac troponin concentrations other than acute myocardial infarction (Part 1): physical exertion, inflammatory heart disease, pulmonary embolism, renal failure, sepsis. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:601-617.
53. Luis SA, Tsang MYC, Mankad SV. Echocardiography in acute myocardial infarction. In: Lang RM, Goldstein SA, Kronzon I, Khandheria BK, Saric M, Mor-Avi V (Eds). ASE's Comprehensive Echocardiography. Third Edition. Elsevier Inc. 2022. Chap. 43. pp. 256-260.
54. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA (sub redacția). Manual de Cardiologie. Cap. 22 Sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI). Ed. Medicală, 2020. pp 449-465.
55. Cohen M, Visveswaran G. Defining and managing patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Sorting through type 1 vs other types. *Clin Cardiol.* 2020;43(3):242-250.
56. Birnbaum Y, Rankinen J, Jneid H, et al. The role of ECG in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndromes: an old but indispensable tool. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(2):109-118.
57. Manfredonia L, Lanza GA, Crudo F, et al. Diagnostic role of echocardiography in patients admitted to the emergency room with suspect no-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2):826-832.
58. Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Elsevier Books; 2020.
59. https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2018/07/ghid-1.pdf.
60. Sorbets E, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2017;40(10):797-806.
61. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA.* 2006;295(12):1404-1411.

Capitolul 19
Edemul pulmonar acut

Alexandru Scafa-Udriște, Diana Irena Stănciulescu

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o patologie complexă cu etiologie plurifactorială, cu răspândire semnificativă la nivel mondial. Chiar dacă metodele diagnostice, terapia medicamentoasă și dispozitivele medicale speciale au înregistrat progrese semnificative, insuficiența cardiacă continuă să influențeze semnificativ calitatea vieții pacienților, generând un spectru variabil de incapacități, spitalizări frecvente și prelungite, precum și costuri importante pentru sistemul public de sănătate.

Obiectivul central în gestionarea pacienților diagnosticați cu insuficiență cardiacă constă în stabilizarea stării lor, prin abordarea cuprinzătoare a bolii. Aceasta implică nu doar tratamentul afecțiunii cardiace în sine, ci și gestionarea comorbidităților și ajustarea stilului de viață.

Insuficiența cardiacă este definită ca un sindrom clinic care constă în simptome cardinale: dispnee, fatigabilitate și edeme, care pot asocia semne clinice – turgescența venelor jugulare, raluri pulmonare subcrepitante, edeme periferice. Cauza acestei patologii poate fi o anomalie structurală și/sau funcțională, care produce un debit cardiac inadecvat, atât în repaus, cât și în timpul efortului fizic sau care determină presiuni intracavitare crescute[1]. Identificarea cauzei disfuncției cardiace este esențială în ghidarea tratamentului.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2021[1] a clasificat insuficiența cardiacă în trei categorii, în funcție de fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS): redusă (≤40%), moderat-redusă (41-49%) și prezervată (≥50%). În funcție de evoluția manifestărilor clinice, insuficiența cardiacă se clasifică în cronică și acută.

Insuficiența cardiacă acută (prim diagnostic sau decompensarea unei insuficiențe cardiace cronice) reprezintă o urgență și se manifestă prin debutul rapid sau gradual al simptomelor și/sau semnelor clinice tipice, suficient de severe cât să necesite adresarea către un serviciu medical de urgență. Gravitatea simptomelor clinice și prognosticul sunt rezultatul interacțiunii complexe dintre factorii precipitanți ai decompensării, substratul disfuncției miocardice și comorbiditățile pacientului, acestea influențând și severitatea clinică și traiectoria intraspitalicească[2,3].

Insuficiența cardiacă acută este principala cauză de spitalizări la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani, asociind rate mari de mortalitate intraspitalicească (între 4 și 10%)[4,5], iar mortalitatea sau respitalizările la 1 an variază între 25 și 45%[6,7].

În funcție de prezentarea clinică, Ghidul ESC clasifică insuficiența cardiacă acută în patru categorii:

a) Insuficiența cardiacă acută decompensată – cea mai comună formă de prezentare. Are debut gradual (zile) și se manifestă prin retenția progresivă de fluide, manifestată prin congestie sistemică. Obiectivele tratamentului includ identificarea factorilor precipitanți, decongestionarea și, rareori, corectarea hipoperfuziei sistemice.
b) Insuficiența ventriculară dreaptă izolată.
c) Șocul cardiogen.
d) Edemul pulmonar acut (EPA).

Edemul pulmonar acut se manifestă prin debutul brusc (ore) al simptomelor (dispnee, ortopnee, tahipnee, travaliu respirator semnificativ) și este cauzat de redistribuția fluidului către spațiul extravascular în parenchimul pulmonar (congestia pulmonară), exprimate clinic prin insuficiență respiratorie acută. EPA poate fi de cauză cardiogenă sau non-cardiogenă, prin leziuni ale parenchimului pulmonar sau ale vascularizației.

Edemul pulmonar acut cardiogen (EPAC) este o patologie frecvent întâlnită, cu potențial fatal prin insuficiență respiratorie acută, cel mai frecvent fiind rezultatul unei insuficiențe cardiace acute decompensate.

Fiziopatologie

Edemul pulmonar acut cardiogen este caracterizat de transsudarea fluidului sărac în proteine în interstițiul pulmonar și spațiile alveolare, având ca mecanism primar etiologic creșterea rapidă a presiunii de umplere a atriului stâng, care este cel mai frecvent rezultatul presiunii crescute intraventriculare stângi. Pe de altă parte, edemul pulmonar acut non-cardiogen are ca mecanism primar creşterea permeabilităţii endoteliului pulmonar.

Presiunea sistolică sistemică este produsul dintre debitul cardiac şi rezistenţa vasculară sistemică, iar debitul cardiac este produsul dintre frecvenţa cardiacă şi volumul-bătaie. Volumul-bătaie este dependent de presarcină, contractilitatea miocardului şi postsarcină. Presiunea în capilarul pulmonar este în mod normal între 6 şi 13 mm Hg, astfel că orice factor care creşte această presiune poate cauza EPAC. Datorită presiunii negative din spaţiul interstiţial, alveolele se destind normal. Pe măsură ce miocardul începe să devină insuficient, mecanismele compensatorii intervin să menţină presiunea sistolică şi debitul cardiac, fiind asociate cu un tonus simpatic crescut. Totodată, tonusul simpatic crescut asociază o creştere a rezistenţei vasculare periferice şi stimulează secreţia de renină, implicit activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Activitatea crescută a SRAA creşte retenţia de sare şi lichid, crescând iniţial presarcina, volumul telediastolic al ventriculului stâng, volumul-bătaie şi, în esenţă, debitul cardiac prin mecanismul Frank-Starling (principiu fiziologic care explică modul în care cordul se adaptează la schimbările întoarcerii venoase, astfel debitul cardiac se ajustează şi se sincronizează cu întoarcerea venoasă). Cu trecerea timpului, mecanismele compensatorii nu mai sunt eficiente şi duc la dilatarea miocardică, agravarea disfuncţiei contractile, reducerea debitului cardiac şi congestie sistemică şi venoasă pulmonară. Această congestie se traduce clinic prin dispnee, ortopnee şi dispnee paroxistică nocturnă. În statusul hipervolemic (congestie), presiunea venoasă pulmonară este crescută şi, implicit, presiunea în capilarele pulmonare este peste limita normală, acest lucru ducând la transsudarea fluidului în spaţiile interstiţiale. Creşterea presiunii în spaţiul interstiţial determină extravazarea fluidului în alveolele pulmonare[8]. Această situaţie apare în absenţa unei modificări primare în ceea ce priveşte permeabilitatea sau integritatea stratului endotelial şi epitelial al capilarelor pulmonare. Rezultatul final constă în filtrarea unui lichid cu conţinut scăzut de proteine prin endoteliul pulmonar către spaţiile interstiţial şi alveolar pulmonar, ceea ce conduce la reducerea capacităţii de difuziune, cu hipoxie şi dispnee[9].

Deşi EPAC este în general atribuit transsudării lichidului cu conţinut scăzut de proteine, ca răspuns la presiunea capilară pulmonară ridicată, creşterea severă a presiunii capilare pulmonare poate determina permeabilitatea sporită a peretelui capilar şi, în cele din urmă, insuficienţa barierei sânge-gaz de la nivelul endoteliului capilar şi/sau a stratului epitelial alveolar[10]. Acest stres parietal se manifestă clinic prin hemoragie alveloară.

Capacitatea funcţională a vaselor limfatice de a elimina excesul de lichid variază de la un pacient la altul. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, la care presiunea în capilarele pulmonare (PCP) este persistent crescută, au o capacitate crescută de drenare a sistemului limfatic şi nu dezvoltă edem pulmonar decât în momentul în care presiunile capilare pulmonare devin semnificativ mai mari. În cazul creşterilor acute ale PCP, sistemul limfatic nu îşi poate adapta rata de filtrare, astfel edemul pulmonar apărând la PCP mai mici[11].

Etiopatologie

Condiţiile predispozante

Disfuncţia sistolică apare în boala coronariană, hipertensiunea arterială, bolile valvulare, cardiomiopatii, cardiotoxicitate (antracicline), boli metabolice (hipotiroidism), miocardite etc.

Disfuncţia diastolică reprezintă reducerea complianţei ventriculului stâng prin afectarea relaxării, rezultând umplerea ventriculară deficitară. Efectul disfuncţiei diastolice este creşterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng. În plus, pacienţii care au disfuncţie diastolică asociază frecvent şi disfuncţie sistolică, afectarea fluxului coronarian cu ischemie subendocardică secundară, aritmii etc.[12,13].

Obstrucţia în tractul de ejecţie al ventriculului stâng (TEVS) apare în contextul stenozei aortice strânse (supravalvulară sau subvalvulară), al cardiomiopatiei hipertrofice, al hipertensiunii arteriale severe sistemice. Obstrucţia cronică a TEVS produce hipertrofie ventriculară stângă, reducerea complianţei ventriculare şi, ulterior, disfuncţie diastolică, ce poate evolua către disfuncţie sistolică.

Stenoza mitrală (etiologie reumatismală, calcificări sau disfuncţii de proteze) are progresie lentă. Din acest motiv, pacienţii cu stenoze mitrale largi sau moderate sunt frecvent asimptomatici în repaus, fiind obişnuiţi cu presiunile crescute în atriul stâng. La această categorie de pacienţi, EPAC poate apărea atunci când creşte brusc presiunea în atriul stâng, de exemplu în contextul aritmiilor cu frecvenţă cardiacă crescută, când scade timpul diastolic[14].

Hipertensiunea reno-vasculară este asociată atât cu factorii predispozanţi, cât şi cu factorii precipitanţi ai edemului pulmonar acut.

Factorii precipitanţi

În prezenţa disfuncţiei sistolice sau a disfuncţiei diastolice, a altor patologii sau condiţii fiziologice, poate apărea decompensarea hemodinamică, manifestată prin edem pulmonar acut.

Factorii precipitanți trebuie identificați rapid, întrucât o parte dintre ei reprezintă patologii potențial letale și posibil reversibile prin tratamentul etiologic.

Mai jos sunt enumerate trei mecanisme fiziopatologice ale apariției acestuia, cu mențiunea că ele pot coexista[15]:

- creșteri rapide ale presarcinii;
- scăderea contractilității miocardice;
- creșteri ale postsarcinii.

a) Creșterea presarcinii apare în:

- ***Supraîncărcarea de volum***, reprezentată de creșterea volumului intravascular, apare în retenția de sodiu, la pacienții necomplianți la regimul hiposodat, sau iatrogen, prin administrarea de fluide intravenos sau transfuzii sangvine.
- ***Insuficiența aortică acută*** (endocardită infecțioasă a valvei aortice complicată, disecție acută de aortă[16], complicații ale valvelor protetice sau ale tehnicii chirurgicale cardiovasculare, rupturi spontane sau traumatice ale cuspelor valvulare aortice)[17,18].
- ***Insuficiența mitrală acută*** (ruptură de cordaj cu și fără boală mixomatoasă[19], ischemie sau infarct[20], ruptură de mușchi papilar, endocardită infecțioasă de valvă mitrală, disfuncție de proteză în poziție mitrală). Pacienții cu insuficiență mitrală cronică au atriul stâng compliant și adaptat presiunilor crescute, fiind dilatat. În cazul insuficienței mitrale acute, atriul stâng este necompliant și se produce creșterea bruscă a presiunilor în circulația pulmonară, ducând la edem pulmonar acut[21].

b) Scăderea contractilității miocardice apare cel mai frecvent în ***ischemia miocardică*** sau în ***infarctul miocardic***, când funcțiile sistolică și diastolică suferă o reducere bruscă. Scăderea debitului cardiac și creșterea presiunilor de umplere pot asocia și edem pulmonar acut.

c) Creșterea postsarcinii

- *Criza hipertensivă;*
- *Tumori cardiace* care obstruează tranzitoriu orificiul mitral (mixoame) sau colmatarea unei proteze mitrale prin tromboză – reduc brusc umplerea ventriculului stâng;
- Creșterea volumului intravascular (*sarcină, ingestia crescută de sare*).

În cazul limitării cronice a fluxului transmitral (stenoză mitrală sau *cor triatriatum*), edemul pulmonar acut poate apărea în contextul creșterii frecvenței cardiace, care determină scăderea timpului de umplere a ventriculului stâng.

Tabloul clinic

În evaluarea inițială a insuficienței cardiace acute decompensate se impune anamneza concisă și concentrată, urmată de examenul clinic, pentru evaluarea semnelor și simptomelor pacientului și identificarea posibilelor cauze și a factorilor predispozanți sau precipitanți. Antecedentele personale patologice cardiace ale pacientului, eventual episoadele anterioare de EPAC, pot fi elemente să ajute în stabilirea diagnosticului.

Tabloul clinic al EPAC include[1]:

- Dispnee severă, brusc instalată, care asociază anxietate, tuse, uneori spută spumoasă, rozată;
- Ortopnee;
- Tahipnee >25 respirații/ minut;
- Respirație zgomotoasă (barbotarea secrețiilor în inspirație și expirație);
- Travaliu respirator semnificativ, cu retracția inspiratorie a spațiilor intercostale și a foselor supraclaviculare;
- Tahicardie secundară stimulării simpatice;
- Auscultația pulmonară relevă raluri subcrepitante bilateral în ambele câmpuri pulmonare, ce pot asocia și raluri ronflante sau sibilante, wheezing;
- Obnubilare (sugerează insuficiență respiratorie hipoxemică, saturația în oxigen a sângelui periferic <90%, hipercapnică);
- Transpirații profuze, tegumente cianotice, cenușii, reci;
- Auscultația cardiacă este dificilă în edemul pulmonar acut, însă se pot decela zgomotele 3 și 4, sufluri de insuficiență mitrală sau aortică ori alte complicații mecanice;
- Hipertensiunea arterială este mai degrabă o cauză a edemului pulmonar acut cardiogen decât o manifestare secundară.

Investigații paraclinice

EPAC fiind o urgență medicală, investigațiile trebuie desfășurate simultan cu evaluarea stării cardio-pulmonare a pacientului, în vederea inițierii precoce a managementului de stabilizare a acestuia[22].

1. ***Electrocardiograma*** poate obiectiva diversele cauze ale decompensării cardiace acute – prezența de tahiaritmii, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară stângă etc.

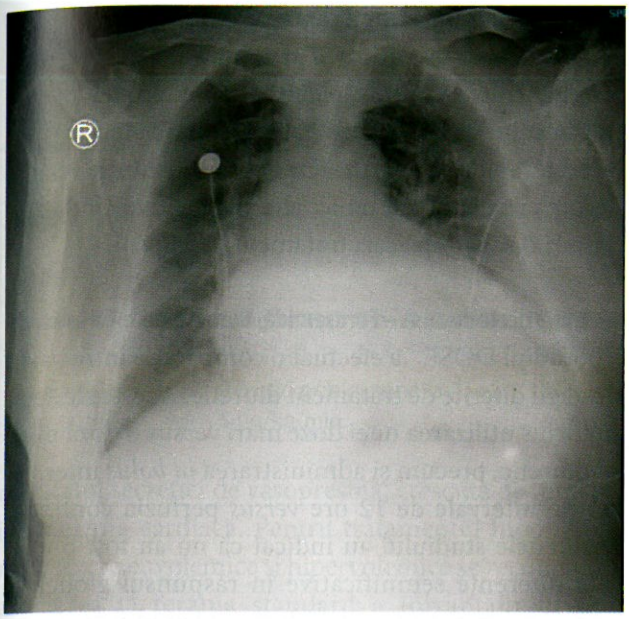


FIGURA 1. Radiografie toracică postero-anterioară în edemul pulmonar acut.

2. ***Radiografia pulmonară*** – element de diagnostic esențial în EPAC, cu aspect caracteristic „în aripi de fluture" prin redistribuția fluxului sangvin în zona superioară a plămânilor, edem interstițial (cu vasele neclar conturate, îngroșarea peribronșică și a septurilor interlobulare), precum și edem alveolar (cu umplerea spațiilor de aer în zona perihilară și lobii inferiori, zona periferică fiind în general neafectată în zona mediană și superioară a plămânilor) (Fig. 1)[23]. De asemenea, se pot observa, obiectiva și alte elemente importante, cum ar fi cardiomegalia, calcificările aortice etc.
3. ***Determinarea parametrilor biologici uzuali*** – sunt obligatorii în evaluarea pacientului: hemoleucogramă, electroliți serici (sodiu, potasiu, clor, bicarbonat), uree și creatinină serică, transaminaze, enzime cardiace, troponină etc., ce pot furniza elemente importante de diagnostic etiologic. Nu de puține ori pacienții decompensați cardiac necesită reechilibrare hidro-electrolitică.
4. ***Gazometria arterială*** – importantă atât pentru pentru diagnosticul diferențial la pacienții cu insuficiență respiratorie acută, cât și pentru stabilirea indicației de protezare respiratorie.
5. ***Determinarea BNP (peptidul natriuretic tip B)*** indică valori mult peste cele normale, 100 pg/ml sau NT-pro-BNP (N-terminal pro-BNP) ≥300 pg/ml sau MR-pro-ANP (pro-peptidul natriuretic atrial *mid regional*) ≥120 pg/ml este utilă în evaluarea pacientului, mai ales dacă diagnosticul de insuficiență cardiacă acută este neclar. Valori mai mari pot fi însă întâlnite și la pacienții cu fibrilație atrială sau boală renală. Pe de altă parte, niveluri scăzute pot apărea la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, obezitate, edem pulmonar acut fulminant sau insuficiență cardiacă acută dreaptă[24].
6. ***Ecocardiografia transtoracică*** este, la ora actuală, esențială pentru evaluarea inițială și urmărirea evoluției pacientului cu ICA, mulți pacienți fiind fără un status cardiac cunoscut.

Evaluarea paraclinică ulterioară se ghidează în funcție de patologiile asociate ale pacientului și de rezultatele analizelor de mai sus.

Diagnosticul diferențial

Se face cu:

- **Embolia pulmonară** – poate avea prezentare clinică inițială asemănătoare (dispnee, tahicardie etc.), dar metodele imagistice și de laborator (radiografia toracică, electrocardiograma, ecocardiografia transtoracică, scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie, angiografia pulmonară, imagistica prin rezonanță magnetică) indică modificări diferite față de cele din EPAC. Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată este metoda imagistică preferată pentru analiza vascularizației pulmonare la pacienții suspectați de tromboembolism pulmonar.
- **Astmul bronșic** – exacerbarea manifestată prin dispnee, tuse, fatigabilitate. Pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată pot prezenta și wheezing. Radiografia toracică poate fi utilă în diferențierea celor două entități.
- **Pneumonia** se manifestă prin dispnee, hipoxemie, simptomatologie infecțioasă (febră, frison, tuse) și modificări biologice sugestive (leucocitoză, sindrom inflamator). Imagistica pulmonară poate tranșa diagnosticul. Nu este exclus ca un proces infecțios pulmonar să coexiste cu o decompensare acută a insuficienței cardiace.
- **Edemul pulmonar acut non-cardiogen** – asociază întotdeauna o patologie preexistentă și nu este legat de un eveniment cardiac acut. Pacientul prezintă tegumente calde și vasodilatație periferică, examenul clinic cardiovascular este frecvent normal, nu prezintă modificări patologice pe electrocardiogramă și nu se identifică congestie pulmonară imagistic, BNP este sub 100 pg/ml. Insuficiența respiratorie acută necesită evaluări suplimentare (pacient cu sepsis, peritonită, pancreatită etc.) și necesarul de suport ventilator este mai prelungit în edemul pulmonar acut non-cardiogen decât în cel cardiogen[25].
- **Tamponada cardiacă, pericardita constrictivă** sunt patologii în care clinica și mai ales evaluarea imagistică (ecografia cardiacă) tranșează diagnosticul.

Tratament

Obiectivele principale ale terapiei în etapa inițială sunt corectarea hipoxemiei și a hipoperfuziei, scăderea congestiei și ameliorarea simptomatică[22].

Pacienții cu insuficiență cardiacă acută, inclusiv cei cu EPAC, trebuie admiși rapid și monitorizați clinic și paraclinic într-o unitate de terapie intensivă cardiologică (de tip USTACC).

Ghidul ESC pentru insuficiența cardiacă publicat în 2021 descrie următoarele condiții de internare în terapie intensivă, fiind necesar ca pacienții să îndeplinească cel puțin un criteriu din trei:

- Pacient intubat ori cu probabilitate crescută de a necesita suport respirator sau intubație oro-traheală, incluzând pacienții cu saturații periferice ale sângelui arterial sub 90%, în ciuda oxigenoterapiei, și pacienții care utilizează mușchii accesori respiratori și sunt polipneici >25 respirații/minut.
- Semne și simptome de hipoperfuzie și/sau tensiune arterială sistolică sub 90 mm Hg.
- Frecvența cardiacă sub 40 sau peste 130 bătăi/minut.

Managementul pacientului cu edem pulmonar acut, conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2021

1. **Oxigenoterapie** (indicație ESC clasa I) pe mască la pacienții hipoxemici (SpO_2<90% sau PaO_2<60 mm Hg) ori suport ventilator (indicație ESC clasa IIa).

Se recomandă administrare de oxigen cu presiune pozitivă continuă/ventilație noninvazivă cu presiune pozitivă și/sau canulă nazală cu debit mare, sub monitorizarea echilibrului acido-bazic și a saturației periferice în oxigen pe durata administrării.

Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă trebuie inițiată la pacienții cu insuficiență respiratorie >25 respirații/minut și care au SpO_2<90%. Fracțiunea de oxigen inspirat (FiO_2) poate fi crescută până la 100% dacă este necesar. Dacă insuficiența respiratorie persistă și se agravează, în ciuda oxigenoterapiei noninvazive, se recomandă intubarea oro-traheală[26,27].

2. Dacă tensiunea arterială sistolică este mai mare de 110 mm Hg, se administrează **diuretice de ansă** (Clasa I) și/sau **substanțe vasodilatatoare** (Clasa IIb).

Dacă tensiunea arterială sistolică este sub 110 mm Hg, în absența semnelor de hipoperfuzie, se administrează diuretice de ansă (Clasa I).

În caz că pacientul prezintă semne clinice de hipoperfuzie, se recomandă administrarea de diuretice de ansă (Clasa I) și substanțe inotrope/vasopresoare (Clasa IIb).

După administrarea terapiei medicamentoase conform schemei de mai sus, se evaluează starea congestiei pacientului. Dacă se obiectivează ameliorarea acesteia, se recomandă optimizarea terapiei medicamentoase cronice. În caz contrar, persistența congestiei și lipsa răspunsului la la tratament necesită luarea în considerare a terapiilor avansate: terapie de substituție renală, suport circulator mecanic, alte dispozitive (indicație clasa IIa) sau, după caz, tratament paliativ.

Diureticele de ansă – Furosemidă, Bumetanidă, Torasemidă

Studiul DOSE[28] a efectuat o comparație între patru strategii diferite de tratament diuretic. Aceste strategii au inclus utilizarea unei doze mari versus o doză mică de diuretic, precum și administrarea *in bolus* intermitent la intervale de 12 ore *versus* perfuzia continuă. Rezultatele studiului au indicat că nu au fost observate diferențe semnificative în răspunsul global în ceea ce privește simptomatologia sau gradul de retenție azotată. Însă, s-a constatat că administrarea dozelor mari de diuretic este asociată cu îmbunătățirea mai pronunțată a simptomatologiei. Totuși, această ameliorare a asociat o deteriorare temporară a funcției renale[29,30].

În insuficiența cardiacă acută sunt preferate diureticele de ansă, datorită efectului rapid și eficienței crescute. Ghidul din 2021 al Societății Europene de Cardiologie recomandă administrarea intravenoasă a unei doze de până la două ori mai mare decât doza zilnică orală pacienților care erau în tratament cronic, sau, la cei naivi la diuretic, administrarea intravenoasă a unei doze de 20-40 mg de furosemidă *in bolus* sau a 10-20 mg torasemidă. Furosemida se poate administra în 2-3 prize zilnic sau ca perfuzie continuă.

Se consideră răspuns adecvat la diuretic dacă în primele 6 ore se obține o diureză >100-150 ml/oră sau o valoare >50-70 mEq/l la două ore a sodiului urinar în sumarul de urină[22]. Diureza inadecvată a fost asociată cu insuficiența cardiacă avansată și/sau refractară și au fost luate în considerare mai multe mecanisme fiziopatologice: dozarea inadecvată a diureticului (se recomandă administrarea la intervale egale pentru a preveni retenția de sodiu compensatorie care apare la administrarea în priză unică), sindromul cardio-renal (hipoperfuzia sistemică reduce cantitatea de diuretic care ajunge la nivelul tubului colector al nefronului), fenomenul de „adaptare a nefronilor“ în contextul administrării cronice de diuretice (care poate explica necesarul de doze mai mari administrate intravenos), administrarea concomitentă de substanțe care determină bilanțul pozitiv al sodiului (antiinflamatoare nesteroidiene, sare) sau absorbția deficitară a medicației orale de fond, în contextul edemului peretelui intestinal[31].

Dozele mari de furosemidă sunt asociate cu hiponatremie și disfuncție renală. Hiponatremia este

TABELUL 1. Vasodilatatoarele utilizate în insuficiența cardiacă acută

Substanța	Doza de administrare	Efecte adverse	Observații
Nitroglicerina	10-20 µg/min., creștere progresivă până la 200 µg/min.	Hipotensiune arterială, cefalee	Tahifilaxie la 24-48 de ore de administrare continuă. Contraindicată după administrarea de inhibitori de fosfodiesterază 5 (de exemplu, sildenafil). De evitat în infarctul de ventricul drept sau la pacienții cu stenoză aortică strânsă.
Izosorbid dinitrat[35]	1 mg/oră până la 10 mg/oră	Hipotensiune arterială, cefalee	Tahifilaxie la administrarea prelungită
Nitroprusiat	0,3 µg/kg/min. până la 5 µg/kg/min.	Hipotensiune arterială, toxicitate la izocianat	Fotofobie

rezultatul secreției de vasopresină, crescută de fond în insuficiența cardiacă. Pentru tratamentul hiponatremiei severe euvolemice și hipervolemice se recomandă asocierea la terapia standard a tolvaptanului sau a conivaptanului, pentru ameliorarea congestiei[3,32].

În insuficiența cardiacă cu congestie refractară la diureticele de ansă, combinația de diuretice poate fi mai eficientă. Se pot face asocieri între un diuretic de ansă și diuretice tiazicice: hidroclorotiazidă, clorotiazidă, diuretice *tiazid-like* (metolazonă)[33].

Vasodilatatoarele

Vasodilatatoarele cu administrare intravenoasă sunt recomandate în cazul edemului pulmonar acut de cauză hipertensivă și bolnavilor care prezintă congestie pulmonară. În Tabelul 1 sunt prezentate vasodilatatoarele utilizate în insuficiența cardiacă acută[22,34].

Substanțele inotrope

Utilizarea agenților inotropi este indicată mai ales la pacienții cu dilatare ventriculară și cu fracție de ejecție redusă, care prezintă hipotensiune arterială sau debit cardiac scăzut, în prezența semnelor de congestie, hipoperfuzie a organelor, alterarea stării cognitive (obnubilare) și diminuarea diurezei.

Agenții inotropi administrați în insuficiența cardiacă acută necesită monitorizarea hemodinamică riguroasă și ar trebui întrerupți imediat ce perfuzia organelor este restabilită. Toți acești agenți au potențialul de a crește conducerea prin nodul atrio-ventricular, generând o reacție ventriculară rapidă în cazul pacienților cu fibrilație atrială. În plus, agenții inotropi administrați intravenos pot fi utilizați în șocul cardiogen pentru a preveni colapsul hemodinamic sau ca o măsură de susținere a vieții până la aplicarea terapiei definitive, cum ar fi la pacienții aflați în așteptarea suportului circulator mecanic, a dispozitivelor de asistare ventriculară sau a transplantului cardiac.

Cel mai utilizat agent inotrop pozitiv este **dobutamina,** agonist al receptorilor β_1 și β_2 adrenergici și cu mici efecte asupra receptorilor α. Prin stimularea receptorilor β crește inotropismul și cronotropismul miocardului, efectele dobutaminei fiind variabile, în funcție de doză. Se recomandă administrarea celei mai mici doze posibile. Administrarea prelungită și continuă de dobutamină, peste 24-48 de ore, poate produce tahifilaxie. Sevrarea de dobutamină trebuie făcută lent. Efectele adverse includ tahicardie, creșterea răspunsului ventricular în fibrilația atrială, aritmii atriale și ventriculare, ischemie miocardică, posibila necroză a cardiomiocitelor prin inducerea apoptozei și toxicitate directă[33,36].

Dopamina are efect dependent de doză. Este inotrop pozitiv prin receptorii beta adrenergici la perfuzii de 3-5 µg/kg/min., iar la doze de peste 5 µg /kg/min. are efect atât beta-adrenergic, stimulând inotropismul, cât și alfa-adrenergic, cu efect vasopresor. Dopamina a fost asociată cu risc mai mare de evenimente aritmice și cu mortalitate mai mare a pacienților în șoc cardiogen, însă nu și la cei cu șoc hipovolemic sau septic[1].

Epinefrina (adrenalina) este agonist al receptorilor beta adrenergici, cu efect direct asupra creșterii inotropismului, reprezentând o variantă bună pentru tratamentul primitorilor transplantului cardiac (cord denervat)[33].

Norepinefrina (noradrenalina) este un agonist potent al receptorilor α_1 și β_1, cu efect mai slab asupra receptorilor β_2, producând vasoconstricție marcată, putând duce la hipoperfuzia organelor periferice și, secundar, la necroză tisulară.

Milrinona și enoximona sunt inhibitori de fosfodiesterază, care cresc concentrația de AMPc în celulele musculare netede și vasculare, crescând inotropismul, fără a crește frecvența cardiacă, acțiunea fiind independentă de receptorii adrenergici.

Levosimendanul crește contractilitatea miocardică și produce vasodilatație periferică prin sensibilizarea la calciu a miofilamentelor cardiace, legarea dependentă de calciu de troponina C și, respectiv, prin activarea canalelor de potasiu ale mușchilor netezi vasculari. Efectul vasodilatator semnificativ poate produce hipotensiune, care poate fi preîntâmpinată prin menținerea presiunilor de umplere. De asemenea, levosimendanul a fost asociat cu o incidență mai crescută a fibrilației atriale și mai scăzută a agravării insuficienței cardiace, comparativ cu dobutamina[33].

Alte terapii farmacologice

Digoxina poate fi administrată pacienților cu fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid (peste 110 de bătăi pe minut), în ciuda administrării terapiei beta-blocante. O altă categorie de pacienți la care se poate lua în considerare administrarea de digoxină sunt cei cu insuficiență cardiacă, cu fracție de ejecție redusă în ritm sinusal, care se mențin simptomatici, în ciuda tratamentului de prima linie pentru insuficiența cardiacă (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau sartani, beta-blocante și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi), pentru reducerea riscului de spitalizare de orice cauză[1,34].

Opiaceele – utilizarea opiaceelor nu este recomandată în mod obișnuit, ci doar în cazurile în care pacienții sunt foarte anxioși sau au dureri semnificative[1,22].

Ultrafiltrarea se poate utiliza pentru îndepărtarea apei și a sodiului la pacienții cu insuficiență cardiacă acută, refractari la tratamentul diuretic, deși actualmente nu există suficiente date despre rezultatele pe termen lung[1].

Suportul circulator farmacologic și cel mecanic de scurtă durată poate fi luat în considerare în șocul cardiogen, pentru ameliorarea hipoperfuziei organelor critice și periferice, fiind utilizate pe o perioadă de câteva zile până la săptămâni. Acestea pot fi utilizate la pacienții care se încadrează în profilul INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) 1 sau 2 ca „bridge to decision" (BTD), „bridge to recovery" (BTR), „bridge to bridge" (BTB), până la suportul circulator de lungă durată sau transplantul cardiac[1]. Există și situații în care sunt utilizate dispozitive de asistare circulatorie pe o perioadă mai lungă: „bridge to candidacy" (BTC) – pentru a face un pacient eligibil pentru transplantul cardiac, „bridge to transplantation" (BTT) – să mențină candidatul viabil până la transplant, dar și o variantă definitivă de utilizare a dispozitivelor (cel mai frecvent *Left Ventricular Assist Device*) ca „destination therapy" (DT).

Exemple de dispozitive pentru asistare circulatorie de scurtă sau lungă durată: Impella, ECMO – *Extracorporeal Membrane Oxigenation*, LVAD – *Left Ventricular Assist Device*, BiVAD – *Biventricular Assist Device*, TAH – *Total Artificial Heart*[1].

Transplantul cardiac este varianta recomandată pentru pacienții cu insuficiență cardiacă deveniți refractari la terapia medicamentoasă și/sau având dispozitive medicale, dar fără contraindicații absolute.

Tratamentul patologiilor care determină edemul pulmonar acut

Tratamentul **condițiilor predispozante** presupune inițierea tratamentului etiologic.

Sindroamele coronariene acute și cronice, manifestate prin insuficiență cardiacă acută până la edem pulmonar acut, impun revascularizarea coronariană (angioplastie coronariană sau revascularizare chirurgicală).

Obstrucția în tractul de ejecție al ventriculului stâng (TEVS) apare în contextul stenozei aortice strânse (supravalvulară sau subvalvulară – impune îndepărtarea obstacolului prin metode intervenționale, precum implantarea de valvă aortică transcutanat – TAVI, sau protezarea aortică), al cardiomiopatiei hipertrofice (terapie medicamentoasă și miomectomie, ablație de sept), al hipertensiunii arteriale severe sistemice (tratament specific medicamentos și/sau intervențional).

Stenoza mitrală (etiologie reumatismală, calcificări sau disfuncții de proteze) are progresie lentă. Din acest motiv, pacienții cu stenoze mitrale largi sau moderate sunt frecvent asimptomatici în repaus, fiind obișnuiți cu presiunile crescute în atriul stâng. La această categorie de pacienți, EPAC poate apare atunci când crește brusc presiunea în atriul stâng, de exemplu în contextul aritmiilor cu frecvență cardiacă crescută, când scade timpul diastolic[14]. Stenoza mitrală strânsă impune corectarea chirurgicală, dacă este posibil, iar aritmiile supraventriculare impun tratament antiaritmic și/sau proceduri intervenționale de ablație cu radiofrecvență ori crioablație a focarelor care declanșează aritmia respectivă.

Hipertensiunea reno-vasculară cu stenoza de arteră renală unilaterală sau bilaterală impune tratament intervențional (angioplastie de arteră renală).

Tratamentul condițiilor **precipitante** presupune:

- ***Supraîncărcarea de volum*** – diuretice, ultrafiltrare.
- ***Insuficiența mitrală acută*** *sau* ***insuficiența aortică acută, tumorile cardiace care obstruează tranzitoriu orificiul mitral (mixoame)*** sau ***colmatarea protezei mitrale prin tromboză*** necesită intervenții cardio-chirurgicale în urgență.
- ***Ischemia miocardică acută*** sau ***infarctul miocardic*** impun revascularizare coronariană intervențională ori chirurgicală, dacă anatomia coronariană permite. În caz de epuizare a variantelor de revascularizare, se recomandă tratament antiischemic maxim.
- ***Criza hipertensivă*** – controlul rapid medicamentos al tensiunii arteriale și îndepărtarea cauzelor de hipertensiune secundară.
- ***Creșterea volumului intravascular*** *(sarcină, ingestie crescută de sare)* – consiliere igieno-dietetică.

Evoluție. Complicații

- Insuficiența respiratorie acută hipoxemică hipercapnică, obnubilarea pacientului și necesitatea de intubație oro-traheală pentru ventilația mecanică invazivă.
- Suprainfecții respiratorii.
- Pacienții care au suferit un edem pulmonar acut și nu a fost tratată cauza (de exemplu, stenoza aortică) sau/și factorul precipitant (non-complianța terapeutică) au risc crescut de a repeta decompensarea cardiacă.
- Evoluție nefavorabilă către stop cardio-respirator și deces.

Condiții speciale: Edemul pulmonar acut în sarcină

Aproximativ jumătate din cazurile de edem pulmonar acut în sarcină sunt asociate terapiei tocolitice sau afecțiunilor cardiace, restul fiind atribuite preeclampsiei și supraîncărcării volemice iatrogene. Riscul de edem pulmonar crește în cazul travaliului prematur, probabil din cauza expunerii crescute la terapia tocolitică. De exemplu, un studiu de tip caz-martor a arătat că 6,7% dintre pacientele cu travaliu prematur între săptămânile 24 și 33 de gestație au dezvoltat edem pulmonar. În această grupă, factorii de risc importanți au fost expunerea prenatală la corticosteroizi și utilizarea medicamentelor tocolitice[37].

Etiologia insuficienței respiratorii acute în sarcină este variată: decompensare cardiacă acută, preeclampsie sau eclampsie, administrarea de tocolitice, pneumonie, exacerbarea astmului bronșic, aspirație, tromboembolism pulmonar, embolie pulmonară amniotică sau gazoasă, sindromul de detresă respiratorie acută, reacții transfuzionale[25].

La pacientele gravide, spitalizate pentru insuficiență cardiacă severă decompensată, poate fi benefică reducerea suplimentară a postsarcinii, opțiunile terapeutice incluzând administrarea intravenoasă de nitroglicerină, hidralazină și nitroprusiat de sodiu. Dacă nitroprusiatul de sodiu este ales pentru terapie, se măsoară nivelurile de tiocianat, pentru a minimiza toxicitatea maternă și fetală, deși nivelurile care cauzează toxicitate sunt prost definite la adulți și la făt. Sunt contraindicați inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, sartanii, sacubitril-valsartan, fiind asociați cu efecte adverse asupra fătului pe toată durata sarcinii, în special în trimestrele II și III, prin insuficiență renală fetală sau deces neonatal[38].

Bibliografie

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2021;42: 3599–3726.
2. Chioncel O, Collins SP, Ambrosy AP, et al. Improving post-discharge outcomes in acute heart failure. *American Journal of Therapeutics.* 2018;25: 475-486.
3. Chioncel O, Gheorghiade M. Insuficiența cardiacă acută. [book auth.] E. Apetrei. Cardiologie Clinică. Editura Callisto Medical. 2015.
4. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al.Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27:2725-2736.
5. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail.* 2019, Vol. 21:1338-1352.
6. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF- LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016, Vol. 18: 613-625.
7. Miro O, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart FAil.* 2019, Vol. 21:1231-1244.
8. Iqbal MA, Gupta M.Cardiogenic Pulmonary Edema. [Updated 2023 Apr 7]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544260/, *StatPearls Publishing,* 2023.
9. Gropper MA, Wiener-Kronish JP, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. Department of Anesthesia, UCSF Medical Center. *Clin Chest Med.* 1994; 15 (3):501. PMID 7982344;.

10. West JB, Mathieu-Costello O. s.l.Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation.* 1995, Vols. 92(3):622. PMID 7634477.
11. Szidon JP. Pathophysiology of the congested lung. Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, Rush Medical College, Chicago, Illinois. *Cardiol Clin.* 1989, Vol. 7(1):39. PMID 2650873; .
12. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; Epub 2007, Vol. 28:2539. PMID 17428822.
13. Heidenreich PA et al. Guidelines. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice. 145(18):e895. *Circulation.* 2022; Epub 2022. PMID 35363499.
14. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *Eur Heart J*/ 1991, Vol. 12 Suppl B:55. PMID 1936027.
15. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2010; 16(6):el. PMID 20610207.
16. Patel PA, Bavaria JE, Ghadimi K, et al.Aortic Regurgitation in Acute Type-A Aortic Dissection: A Clinical Classification for the Perioperative Echocardiographer in the Era of the Functional Aortic Annulus. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; Epub 2017, Vol. 32(1):586. PMID 28927697.
17. Mahara K, Ota M, Kishiki K, Takanashi S.Acute Aortic Valve Regurgitation Due to Spontaneous Rupture of Fenestrated Cusp Treated With Aortic Valve Repair. 81(2):241. Epub 2016, *Circ J.* 2017. 27746412.
18. Mokadam NA, Stout KK, Verrier ED. Management of acute regurgitation in left-sided cardiac valves. *Tex Heart Inst J.* 2011, Vol. 38(1):9. PMID 21423463.
19. Gabbay U, Yosefy C. The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2010. 143(2):113-8. PMID 20207434.
20. Kimura T, Roger VL, Watanabe N, et al.The unique mechanism of functional mitral regurgitation in acute myocardial infarction: a prospective dynamic 4D quantitative echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019, Vol. 20(4):396. PMID 30517693.
21. Nishino S, Watanabe N, Kimura T, et al. Acute Versus Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: An Echocardiographic Study of Anatomy and Physiology. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018, Vol. 11(4):e007028. PMID 29626079.
22. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Society of Cardiology; Jean-Philippe Collet et al. *European Heart Journal.* 2021, Vol. 42, pp. 1289-1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
23. Cardinale L, Volpicelli G, Lamorte A, et al. Revisiting signs, strengths and weaknesses of Standard Chest Radiography in patients of Acute Dyspnea in the Emergency Department. 4(4):398. *J Thorac Dis.* 2012. PMIC 22934143.
24. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. 715-731, *Eur J Heart Fail.* 2019, Vol. 21.
25. uptodate.com. [Online] [Cited: 08 10, 2023.]
26. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010, Vols. 152:590-600.
27. Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the ESC. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. Masip J et al. *Eur Heart J*, 2018, Vols. 39:17-25.
28. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heat failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail.* 2016, Vols. 22:753-760.
29. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020, Vols. 75:1178-1195.
30. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Network NHFCR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011, Vols. 364:797-805.
31. Chioncel O, Sinescu C. Vol. 2, Cap. 37, Insuficiența cardiacă acută. [book auth.] D. Vinereanu, B. A. Popescu C. Ginghină. Manual de Cardiologie. Editura Medicală, 2020.
32. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu B.A. Manual de Cardiologie. București, Editura Medicală, 2020. ISBN 978-973-39-0880-7.

33. Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease – A textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Saunders, 2015. 978-1-4557-5133-4, Volume 2, PN 9996096394.
34. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), Theresa A. McDonagh et al. 00:1-42; *European Heart Journal.* 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
35. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol.* 2000, Vol. 36:832-837.
36. Adamoupoulos S, Parissis JY, Iliodromitis EK, et. al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2006, Vol. 98:102.
37. Ogunyemi D. Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):143.
38. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(2):123.

Capitolul 20
Şocul cardiogen

Simona Ruxanda Drăgan, Maria Rada, Florina Buleu, Ana Maria Pah

Definiţie

Şocul cardiogen este definit clasic prin disfuncţiile circulatorie şi celulară determinate de insuficienţa aportului şi/sau a utilizării cantităţii adecvate de oxigen, ca urmare a unei disfuncţii cardiovasculare severe.

Studiile clinice şi ghidurile actuale subliniază importanţa utilizării criteriilor clinice şi hemodinamice pentru definirea şocului cardiogen, dar acestea sunt limitate şi lipsite de uniformitate (Tabelul 1)[1-5].

Şocul cardiogen este un continuum care se extinde de la stările de pre-şoc până la stările de şoc refractar, ce influenţează considerentele oportune ale diferitelor intervenţii. Probabil, recunoaşterea acestui continuum în studiile viitoare ar facilita unificarea criteriilor clinice şi hemodinamice în definirea şocului cardiogen[6].

Din punct de vedere fiziopatologic, şocul cardiogen este definit de scăderea debitului cardiac din cauza insuficienţei de pompă, cu scăderea perfuziei la nivelul ţesuturilor, care determină un aport scăzut de oxigen la nivel tisular. Acesta induce un dezechilibru la nivel celular între aportul şi consumul de oxigen, cu dereglarea, iniţial reversibilă, ulterior ireversibilă, a proceselor celulare fundamentale ce menţin homeostazia, evenimentul final fiind reprezentat de moartea celulară, cu insuficienţă multiorganică şi deces[7].

Date epidemiologice

Şocul cardiogen reprezintă a doua cauză de şoc la pacienţii internaţi în secţiile de terapie intensivă, având o incidenţă aproape similară cu cea a şocului hipovolemic[7,8].

Actualmente, incidenţa şocului cardiogen nu este cunoscută, fiind estimată la 5-10%, însă ea variază în rândul diverselor populaţii studiate: vârstnicii, sexul feminin, persoanele cu antecedente de afectare ventriculară stângă, pacienţii cu diabet zaharat[9].

Pierderea structurii cardiace de peste 40%, cum poate apărea în infarctele miocardice anterioare întinse sau la pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, este asociată cu apariţia şocului cardiogen. Şocul cardiogen complică 5-10% din cazurile de infarct miocardic acut (IMA) şi este principala cauză de deces, după infarctul miocardic[10].

La pacienţii cu sindrom coronarian acut cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI), incidenţa şocului cardiogen este de 4-8%[10]. Această incidenţă este în scădere datorită creşterii intervenţiilor coronariene percutanate (PCI) la această categorie de pacienţi. Comparativ cu cei cu STEMI, la pacienţii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI), şocul cardiogen este mai rar (2,5%)[10].

Aproximativ 10% din pacienţii cu IMA prezintă şoc cardiogen la internarea în departamentul de urgenţă, timpul mediu de instalare a şocului din momentul prezentării pacientului la spital fiind de 6 ore[11]. Acest interval de timp asigură oportunitatea de a opri evoluţia pacientului cu IMA de la insuficienţă ventriculară stângă spre şoc cardiogen, susţinând importanţa limitării progresiei ischemie miocardice.

Studiile clinice randomizate privind şocul cardiogen sunt realmente dificil de efectuat, actualmente există doar trei astfel de studii, cu suficientă semnificaţie statistică pentru a detecta diferenţele de rezultate clinice: studiile SHOCK, IABP-SHOCK II şi CULPRIT- SHOCK[1, 2, 12, 13]. În SUA, anual sunt trataţi 40 000-50 000 de pacienţi cu şoc cardiogen, iar la nivel european, 60 000-70 000[14].

Supravieţuitorii şocului cardiogen asociat cu IMA au un risc de 18,6% de reinternare după 30 de zile de la externare, cu un timp mediu de 10 zile. Riscul de reinternare în spital este relativ mai mic în rândul pacienţilor cu STEMI, comparativ cu NSTEMI, cele mai frecvente cauze de reinternare fiind insuficienţa cardiacă congestivă, un nou IMA, sexul feminin, statusul socioeconomic scăzut, suportul circulator mecanic, fibrilaţia atrială şi tahicardia ventriculară[15].

Etiopatogenie

Există numeroase patologii care pot determina insuficienţă de pompă, care în forma sa finală se manifestă prin şoc cardiogen. Acestea pot antrena

TABELUL 1. Caracteristicile clinice ale șocului cardiogen

Studiu clinic/Ghid	Criterii
SHOCK (1999)[1]	• TAS <90 mm Hg timp de >30 de minute sau suport vasopresor pentrua menține TAS >90 mm Hg; • Dovezi ale afectării severe de organ (D <30 ml/oră sau extremități reci); • Criterii hemodinamice: IC <2,2 ml/min./m^2 și PCPB >15 mm Hg.
IABP-SOAP II (2012)[2]	• PAM <70 mm Hg sau TAS <100 mm Hg, în ciuda resuscitării lichidiene adecvate (cel puțin 1 l de soluții cristaloide sau 500 ml de soluții coloidale); • Dovezi ale afectării severe de organ (status cognitiv alterat, *livedo reticularis*, D <0,5 ml/kg timp de o oră sau lactatul seric >2 mmol/l).
EHS-PCI (2012)[3]	• TAS <90 mm Hg timp de 30 de minute sau utilizarea de suport inotrop pentru a menține TAS > 90 mm Hg; • Dovezi ale afectării severe de organ și presiuni de umplere crescute.
ESC-HF Guidelines (2016)[4]	• TAS <90 mm Hg cu supleere volemică adecvată, cu dovezi clinice și de laborator ale afectării severe de organ; • Clinic: extremități reci, oligurie, SMA, presiunea pulsului redusă; • Laborator: acidoză metabolică, lactat seric crescut, creatinină serică crescută.
KAMIR-NIH (2018)[5]	• TAS <90 mm Hg timp de >30 de minute sau intervenție de susținere pentru a menține TAS >90 mm Hg; • Dovezi ale afectării severe de organ (SMA, D <30 ml/oră sau extremități reci).

SHOCK, *Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock;* TAS, tensiunea arterială sistolică; D, diureză; IC, indicele cardiac; EHS PCI, *Euro Heart Survey Percutaneous Coronary Intervention Registry;* ESC HF, *European Society of Cardiology Heart Failure;* PCPB, presiunea capilară pulmonară blocată; IABP-SOAP II, *Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II;* PAM, *presiunea arterială medie (adaptat după Vahdatpour C).*

TABELUL 2. Etiologia șocului cardiogen[17]

IMA fără complicații mecanice	IMA întins, fără complicații mecanice IM în teritoriul anterior – cel mai frecvent IM inferior asociat cu IM de ventricul drept IM asociat cu disfuncție de ventricul drept
IMA cu complicații mecanice	Ruptură de perete liber al ventriculului stâng Ruptură de mușchi papilar Ruptură de sept interventricular
Cardiomiopatii	Hipertrofice Peri-/post-partum Sarcoidoză, amiloidoză (boli infiltrative) Radio-/chimioterapie Septice
Miocardite fulminante	Virale, autoimune
Tromboembolism pulmonar masiv acut	Disfuncție de ventricul drept
Aritmii	Blocuri atrio-ventriculare, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară
Pneumotorax în tensiune	
Chirurgie cardiacă	Post-circulație extracorporală sau post-cardiotomie Rejecție acută de grefă
Depresie miocardică intrinsecă	Sindrom de răspuns sistemic inflamator Hipoxie, acidoză
Depresie miocardică extrinsecă	Tamponadă cardiacă
Stenoze valvulare/dinamice	Stenoză mitrală/aortică severă, mixom atrial obstructiv
Insuficiențe valvulare acute	Insuficiență mitrală acută secundară disfuncției de mușchi papilar Endocardită infecțioasă cu ruptură de cordaje Insuficiență aortică acută (de exemplu, disecție de aortă)

primar celula miocardică, pot fi rezultatul unor tulburări de ritm cardiac sau mecanice, de hemodinamică la nivelul cordului, generând un dezechilibru între aportul și consumul de oxigen la nivel tisular.

Etiologia șocului cardiogen în aproximativ 60-70% din cazuri este reprezentată de infarctul miocardic acut. Studiile clinice indică faptul că 57,7% din pacienții cu șoc cardiogen au suferit un sindrom coronarian acut, 23,7% prezentându-se cu manifestări de insuficiență cardiacă acută, 13,8% au asociat tulburări de ritm, iar restul de 4,8% au prezentat alte cauze ce stau la baza degradării hemodinamice[16].

Alte patologii implicate în apariția șocului cardiogen sunt redate în Tabelul 2[17].

Șocul cardiogen este reprezentat de un status de hipoperfuzie a structurilor tisulare ce rezultă din disfuncția severă a ventriculului stâng și/sau drept, care diminuează debitul cardiac.

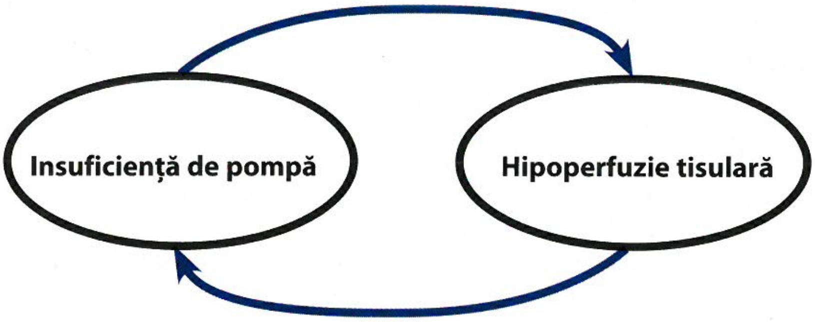
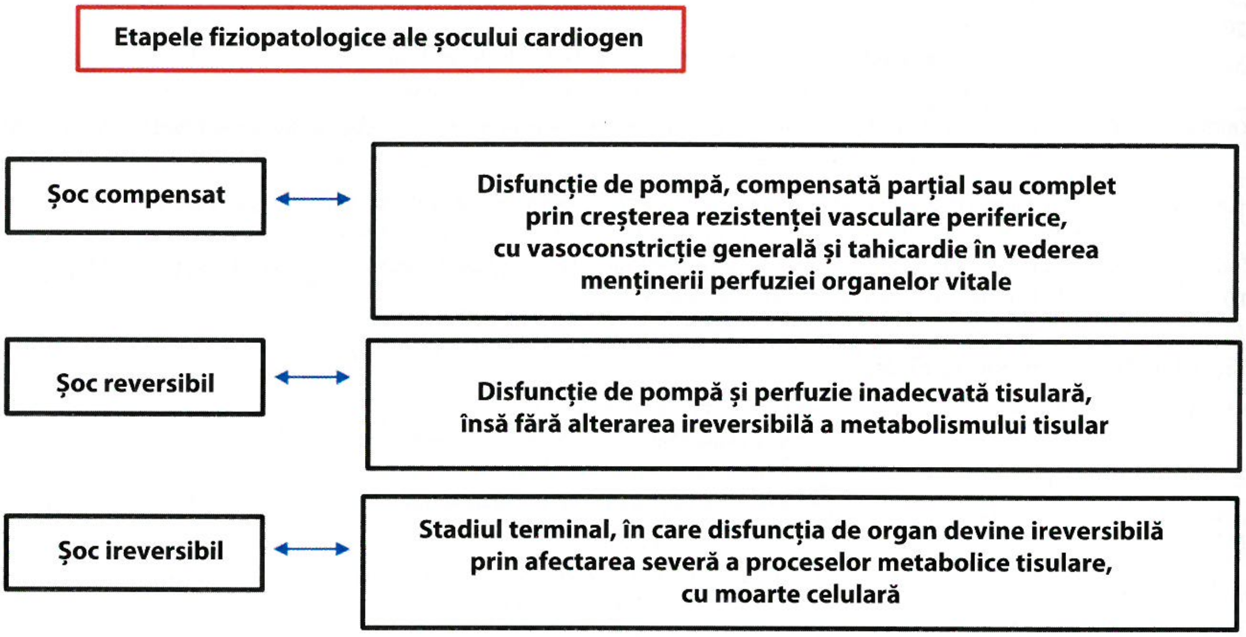


FIGURA 1. Procesele fundamentale ale șocului cardiogen.



Disfuncție de pompă, compensată parțial sau complet prin creșterea rezistenței vasculare periferice, cu vasoconstricție generală și tahicardie în vederea menținerii perfuziei organelor vitale

Disfuncție de pompă și perfuzie inadecvată tisulară, însă fără alterarea ireversibilă a metabolismului tisular

Stadiul terminal, în care disfuncția de organ devine ireversibilă prin afectarea severă a proceselor metabolice tisulare, cu moarte celulară

FIGURA 2. Etapele fiziopatogenice ale șocului cardiogen

Fiziopatologia șocului cardiogen este complexă și nu este complet înțeleasă. Ea include dereglări ale unor căi biochimice de la nivel tisular, care se exprimă prin ischemie tisulară, inflamație sistemică, activarea diverselor axe neuro-hormonale, apoptoză celulară și turnover-ul matricei extracelulare[8, 18].

Ischemia miocardică provoacă tulburări ale funcțiilor sistolică și diastolică ale ventriculului stâng, ducând la diminuarea severă a contractilității miocardice. Aceasta, la rândul, său duce la scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale, agravând ischemia coronariană și afectând contractilitatea miocardului. Pentru anularea acestor efecte intervin mai multe procese fiziologice compensatorii, care includ:

- activarea sistemului simpatic, ce determină vasoconstricție periferică care poate îmbunătăți perfuzia coronariană, cu prețul creșterii postsarcinii;
- tahicardia, care crește necesarul de oxigen la nivelul miocardului și, ulterior, agravează ischemia miocardică.

Aceste mecanisme compensatorii sunt contracarate ulterior prin vasodilatație patologică, secundară eliberării de markeri inflamatori sistemici (interleukina 1, factorul de necroză tumorală α și interleukina 6), dar și eliberării de oxid nitric și peroxinitrit (considerate a fi cardiotoxice). Cu excepția situației în care este întrerupt de măsuri terapeutice, acest ciclu de autoperpetuare duce la hipoperfuzie globală și la incapacitatea de a satisface în mod eficient cerințele metabolice ale țesuturilor, progresând la insuficiență multiorganică și, în cele din urmă, la moarte.

Astfel, se consideră că fiziopatogenia șocului include două procese fundamentale – insuficiența de pompă și hipoperfuzia celulară – care se intercalează și totodată se potențează reciproc (Fig. 1).

Șocul cardiogen, determinat de insuficiența de pompă, are la bază scăderea debitului cardiac, care, la rândul lui, determină creșterea rezistenței vasculare sistemice, ca o reacție la încercarea de a menține perfuzia tisulară cât mai adecvată (Fig. 2)[12].

Tabloul clinic

Anamneza și examenul clinic reprezintă elemente-cheie care pot oferi indicii despre etiologia șocului cardiogen. Anamneza este adeseori dificil de efectuat, mai ales în situațiile în care pacientul prezintă

TABELUL 3. Factorii de risc pentru șocul cardiogen

Vârsta înaintată	
Sexul feminin	
Eveniment ischemic acut sau vechi asociat cu	Fracție de ejecție scăzută
	Infarct miocardic întins
	Infarct miocardic anterior
	Ocluzie proximală de artera coronară stângă, descendentă anterioară
	Boală coronariană multivasculară
Antecedente medicale	Infarct miocardic anterior
	Insuficiență cardiacă congestivă
	Diabet zaharat

o stare generală profund alterată. Cea mai frecventă etiologie a șocului cardiogen este infarctul miocardic acut – în acest context pacienții acuză durere tipic anginoasă, însoțită de grețuri, vărsături sau transpirații profuze.

Prin intermediul anamnezei pot fi excluse alte cauze care pot duce la instalarea șocului: embolie pulmonară masivă, hemoragie gastrointestinală, sepsis sau un prodrom viral ce poate sugera o miocardită. Cu cât există mai mulți factori de risc, cu atât mai extins este miocardul vulnerabil, deci cu atât mai mare este riscul de șoc cardiogen (Tabelul 3).

Actualmente, *Society for Cardiovascular Angiography and Intervention* (SCAI) își îndreaptă eforturile către o definiție mai uniformă a șocului cardiogen și o clasificare simplificată, similar clasificării insuficienței cardiace INTERMACS. Pe baza acestei noi definiții, există cinci categorii de riscuri, de la pre-șoc la șoc cardiogen extrem, dispuse grafic sub forma unei piramide și denumite de la A la E[19].

Stadiul A: cu risc – pacient „cu risc" de a dezvolta șoc cardiogen, dar care nu prezintă încă semne/simptome de șoc.

Stadiul B: la debut – pacient cu dovezi clinice de hipotensiune arterială sau de tahicardie, fără hipoperfuzie, aflat la debutul șocului cardiogen.

Stadiul C: clasic – pacientul prezintă manifestările șocului cardiogen „clasic".

Stadiul D: „doom" – simptomatologia șocului se agravează sau pacientul nu reacționează la intervențiile terapeutice inițiale.

Stadiul E: „extremis" – pacientul prezintă stop cardiac, cu resuscitare cardio-pulmonară în curs de desfășurare sau resuscitare plus oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO).

Tabloul clinic al pacientului cu șoc cardiogen include semne clinice de hipotensiune și hipoperfuzie tisulară, în absența hipovolemiei. Pacientul poate acuza slăbiciune musculară, letargie, vertij și alterarea stării de conștiență.

La examenul clinic se pot decela extremități reci și tegumente palide, marmorate, cianotice – pacient „rece și umed". Prezența edemelor periferice este sugestivă pentru o insuficiență cardiacă preexistentă[12].

Pacienții aflați în șoc cardiogen prezintă valori ale tensiunii arteriale sistolice sub 90 mm Hg sau o scădere a tensiunii arteriale medii de peste 30 mm Hg, necesitând suport inotrop pentru menținerea tensiunii arteriale sistolice adecvate. Pulsul periferic este slab și rapid, din cauza presiunii arteriale scăzute, sau poate fi neregulat, dacă se asociază aritmii. Refluxul hepato-jugular și distensia venelor jugulare sunt, de asemenea, frecvent întâlnite[7, 12].

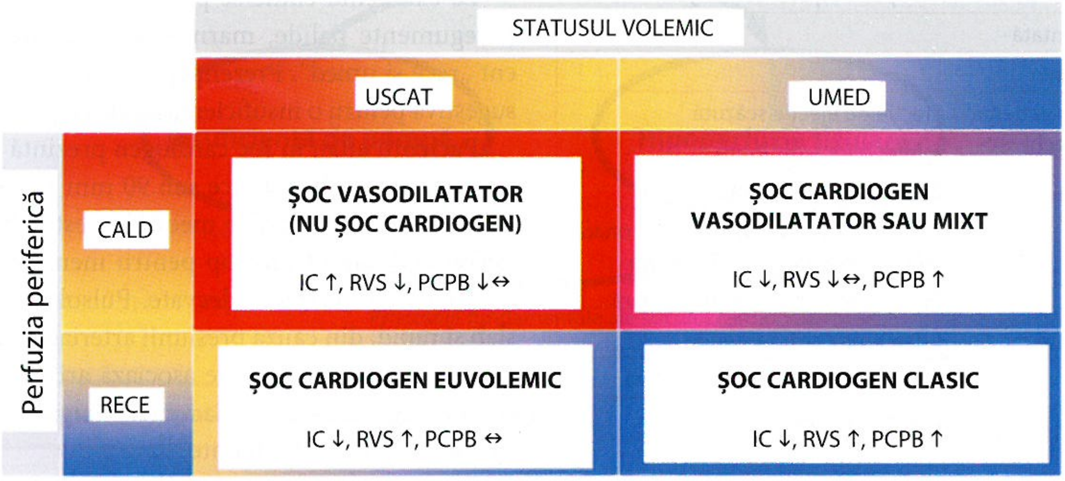
Stetacustic cardiac, se pot decela zgomote asurzite și sufluri cardiace care pot sugera etiologia șocului cardiogen: un suflu sistolic nou-apărut poate fi sugestiv în cazul unei complicații mecanice; un suflu holosistolic slab la nivelul apexului și prezența ralurilor pot apărea secundar rupturii de cordaje sau disfuncției de mușchi papilar; un suflu holosistolic de intensitate crescută, parasternal stâng, semnifică apariția unui defect septal ventricular acut, iar un suflu diastolic slab, asociat cu prezența zgomotului 3, este sugestiv pentru insuficiența aortică acută[7, 12].

Dacă pacientul nu prezintă insuficiență respiratorie sau respirație agonică, tahipneea este comună. Se pot asocia, de asemenea, semne de congestie pulmonară, cu dispnee și ortopnee. Stetacustic pulmonar, se pot decela raluri care pot progresa până la edem pulmonar acut, cu excepția cazurilor cu insuficiență cardiacă dreaptă izolată.

Scăderea debitului cardiac cu hipoperfuzie renală determină oligurie, ce poate merge până la instalarea anuriei.

Sistemul nervos este și el afectat, prezența diaforezei indică activarea sistemului nervos simpatic, iar hipoperfuzia cerebrală poate duce la bradipsihie, cu letargie sau agitație psihomotorie.

O prezentare puțin recunoscută a șocului cardiogen este subtipul „umed și cald". Acesta reprezintă o reacție a sindromului de răspuns inflamator sistemic în combinație cu un IM și este asociat cu o incidență mai mare a sepsisului și a mortalității[20-22]. Acești pacienți au un debit cardiac redus, rezistență vasculară sistemică scăzută până la normală și presiune crescută în capilarul pulmonar (Fig. 3). Sindromul de răspuns inflamator sistemic trebuie suspectat în prezența febrei, a numărului crescut de leucocite și rezistenței vasculare sistemice scăzute. Sindromul de răspuns inflamator sistemic este prezent la 25% dintre pacienții internați cu STEMI. În studiul SHOCK, aproximativ 19% dintre pacienți au avut suspiciune de sepsis. Tahicardia, tahipneea și leucocitoza sunt factori de risc independenți pentru mortalitate[22].



	STATUSUL VOLEMIC: USCAT	STATUSUL VOLEMIC: UMED
Perfuzia periferică: CALD	**ŞOC VASODILATATOR (NU ŞOC CARDIOGEN)** IC ↑, RVS ↓, PCPB ↓↔	**ŞOC CARDIOGEN VASODILATATOR SAU MIXT** IC ↓, RVS ↓↔, PCPB ↑
Perfuzia periferică: RECE	**ŞOC CARDIOGEN EUVOLEMIC** IC ↓, RVS ↑, PCPB ↔	**ŞOC CARDIOGEN CLASIC** IC ↓, RVS ↑, PCPB ↑

FIGURA 3. Cele patru prezentări clasice ale ŞC (adaptat şi modificat după van Diepen şi colab.[23])
IC, indicele cardiac; PCPB, presiunea capilară pulmonară blocată; RVS, indicele de rezistenţă vasculară sistemică.

Diagnosticul pozitiv

Şocul există ori de câte ori există dovezi de hipoperfuzie tisulară (de exemplu, disfuncţia/leziunea organului-index şi tensiunea arterială sistolică de obicei <90 mm Hg sau presiunea arterială medie <65 mm Hg). Pentru a identifica etiologia cardiacă a şocului cardiogen, trebuie evaluată rapid afectarea cardiacă prin examinare clinică, ECG (12 derivaţii) şi ecocardiografie.

Diagnosticul rapid cu terapia de susţinere promptă şi revascularizare miocardică (în cazul asocierii cu IMA) joacă un rol vital în obţinerea unor rezultate bune la pacienţii cu şoc cardiogen.

Evaluarea diagnostică a şocului cardiogen include următoarele:

- Hemoleucograma completă, profilul metabolic complet, magneziemia, profilul de coagulare, hormonul de stimulare a tiroidei (TSH), ionograma serică;
- Gazometria arterială;
- Lactatul seric;
- NT-pro-BNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*);
- Enzimele cardiace: creatinkinaza (CK) şi CK-MB, troponinele, mioglobina, lactat dehidrogenaza (LDH);
- Radiografia toracică;
- Electrocardiograma;
- Ecocardiografia bidimensională;
- Ultrasonografia pentru ghidarea managementului lichidelor;
- Angiografia coronariană.

Markerii necrozei miocardiace sunt utili pentru a măsura severitatea leziunii miocardice acute, în timp ce măsurătorile în serie sunt utile pentru evaluarea eliminării precoce după reperfuzia cu succes şi estimarea necrozei cardiace.

Peptidele natriuretice sunt semnificativ crescute în cazul insuficienţei cardiace acute care culminează cu şoc cardiogen şi sunt asociate cu mortalitatea crescută în şocul cardiogen asociat IMA. Nivelurile crescute ale lactatului seric indică în mod nespecific hipoxie tisulară şi sunt asociate cu mortalitatea crescută.

Măsurătorile gazelor din sângele arterial permit, de asemenea, evaluarea oxigenării şi ventilaţiei pulmonare, precum şi a tulburărilor acido-bazice, metabolice şi respiratorii. Leziunea renală acută, care se reflectă prin creşterea creatininei serice şi prin potenţiala reducere a debitului urinar, în cadrul şocului cardiogen poate indica hipoperfuzie renală şi este asociată cu un prognostic rezervat[24].

Leziunea hepatică acută ischemică sau congestivă poate apărea în cadrul şocului cardiogen şi se manifestă prin creşterea marcată a nivelurilor serice ale transaminazelor (ALT, AST), bilirubinei serice şi lactat dehidrogenazei, adesea însoţită de creşterea timpului de protrombină[24].

Radiografia toracică, deşi are limitările sale, oferă informaţii despre dimensiunea cordului şi congestia pulmonară şi poate sugera cauze alternative ale şocului cardiogen, cum ar fi disecţia aortică, revărsatul pericardic, pneumotoraxul, perforaţia esofagiană sau embolia pulmonară[25].

ECG în 12 derivaţii este foarte importantă la pacienţii cu IMA, poate oferi dovezi pentru alte afecţiuni clinice, incluzând sindromul coronarian acut cu sau fără supradenivelarea segmentului ST, embolia pulmonară, miocardita acută, dezechilibrele electrolitice şi toxicitatea medicamentoasă. Ecocardiografia transtoracică cuprinzătoare poate furniza informaţii hemodinamice suplimentare, exclude complicaţiile mecanice şi poate ajuta la ghidarea deciziilor terapeutice. Când imaginile sunt inadecvate sau diagnosticul rămâne incert, trebuie luată în considerare ecocardiograma transesofagiană. În absenţa contraindicaţiilor,

TABELUL 4. Rezumatul recomandărilor farmacologice pentru cele patru fenotipuri clasice de șoc cardiogen[23]

Fenotip	
Șoc cardiogen clasic („umed și rece")	• Acest subtip evidențiază de obicei un IC scăzut și RVP compensatorie ridicată. • Noradrenalina poate fi utilizată pentru stabilizarea tensiunii arteriale (de preferat în tahicardie sau aritmii), trebuie luată în considerare adăugarea de agenți inotropi când bolnavul este instabil hemodinamic și după revascularizare – dacă este posibil.
Șoc cardiogen euvolemic („uscat și rece")	• La fel ca în șocul cardiogen clasic, dar PTDVS poate fi scăzută, iar pacienții pot tolera bolusurile de lichide.
Șoc vasodilatator („uscat și cald") *sau* șoc cardiogen vasodilatator sau mixt („umed și cald")	• Aceste subtipuri au, prin definiție, o RVP scăzută. Astfel, noradrenalina poate fi utilizată pentru a stabiliza tensiunea arterială.

IC, indicele cardiac; RVP, rezistența vasculară periferică; PTDVS, presiunea telediastolică a ventriculului stâng.

se indică imagistică suplimentară, cu tomografie computerizată sau ecocardiografie transesofagiană (după caz), dacă se suspectează un sindrom aortic acut sau o embolie pulmonară[26].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticele alternative includ alte etiologii ale șocului[27]:

- Șoc hipovolemic (disecție acută de aortă, hemotorax, hemoperitoneu, hemoragie retroperitoneală etc.);
- Șoc distributiv (sepsis, șoc anafilactic etc.);
- Șoc obstructiv (tamponadă cardiacă, pneumotorax spontan, embolie pulmonară etc.).

Celelalte tipuri de șoc pot contribui la apariția șocului cardiogen, fie drept cauză principală, fie asociate[28].

Tratament

Managementul șocului cardiogen trebuie început cât mai devreme posibil. Identificarea rapidă și tratamentul cauzei, concomitent cu stabilizarea hemodinamică și managementul disfuncției de organ, sunt componentele-cheie.

Abordarea terapeutică a instabilității hemodinamice presupune deseori colaborarea strânsă dintre medicii urgentist, internist, cardiolog intervenționist, intensivist (ATI) și chirurg cardiovascular[28].

Rezumatul recomandărilor farmacologice pentru cele patru fenotipuri clasice ale șocului cardiogen este în Tabelul 4.

Resuscitarea cardio-respiratorie se va efectua, dacă este necesară, conform recomandărilor celui mai recent ghid al Societății Europene de Resuscitare din 2021[29], iar managementul primar al pacientului cu șoc cardiogen se concentrează pe stabilizarea căilor respiratorii și îmbunătățirea funcției pompei miocardice, pentru a menține perfuzia organanelor-țintă. Diagnosticul, tratamentul și pregătirile pentru intervenția cardiacă (dacă se impune) trebuie efectuate simultan.

Cea mai importantă intervenție definitivă pentru șocul cardiogen asociat ischemiei miocardice acute este revascularizarea de urgență. În așteptarea revascularizării de urgență, internistul ar trebui să direcționeze orice pacient cu infarct miocardic acut și șoc cardiogen către o unitate care are capacitate de revascularizare cardiacă de urgență, cu serviciu complet 24/24 de ore (inclusiv cu o echipă de chirurgie cardiovasculară).

Managementul pacientului cu șoc cardiogen se realizează prin:

- **ventilație adecvată;**
- **stabilizare temporară**: substituție de volum; suport farmacologic inotrop pozitiv și/sau vasopresoare; eventual tratament vasodilatator (nitrați);
- **management definitiv:** revascularizare miocardică, suport circulator mecanic temporar: balonul de contrapulsație intraaortică sau alte dispozitive de asistare ventriculară.

Ventilația adecvată

- **Oxigenoterapia**. Se va administra oxigenoterapie (menținerea SpO_2 la 94-98%) cu flux crescut și se va realiza monitorizarea atentă pentru preîntâmpinarea apariției insuficienței respiratorii acute, caz în care pacientul va necesita imediat ventilație mecanică[25].
- **Suportul ventilator**
- **Ventilația noninvazivă.** Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă (dacă pacientul este conștient) ar trebui inițiată cât mai rapid posibil la pacienții cu detresă respiratorie (frecvența respiratorie >25 respirații/minut, SpO_2 <90%) pentru a îmbunăți schimburile gazoase și a reduce rata intubării endotraheale. Modul de ventilație de preferat este CPAP (ventilația cu presiune pozitivă continuă), o metodă mai simplă, mai confortabilă, ușor de reglat, care nu necesită sedarea pacientului și

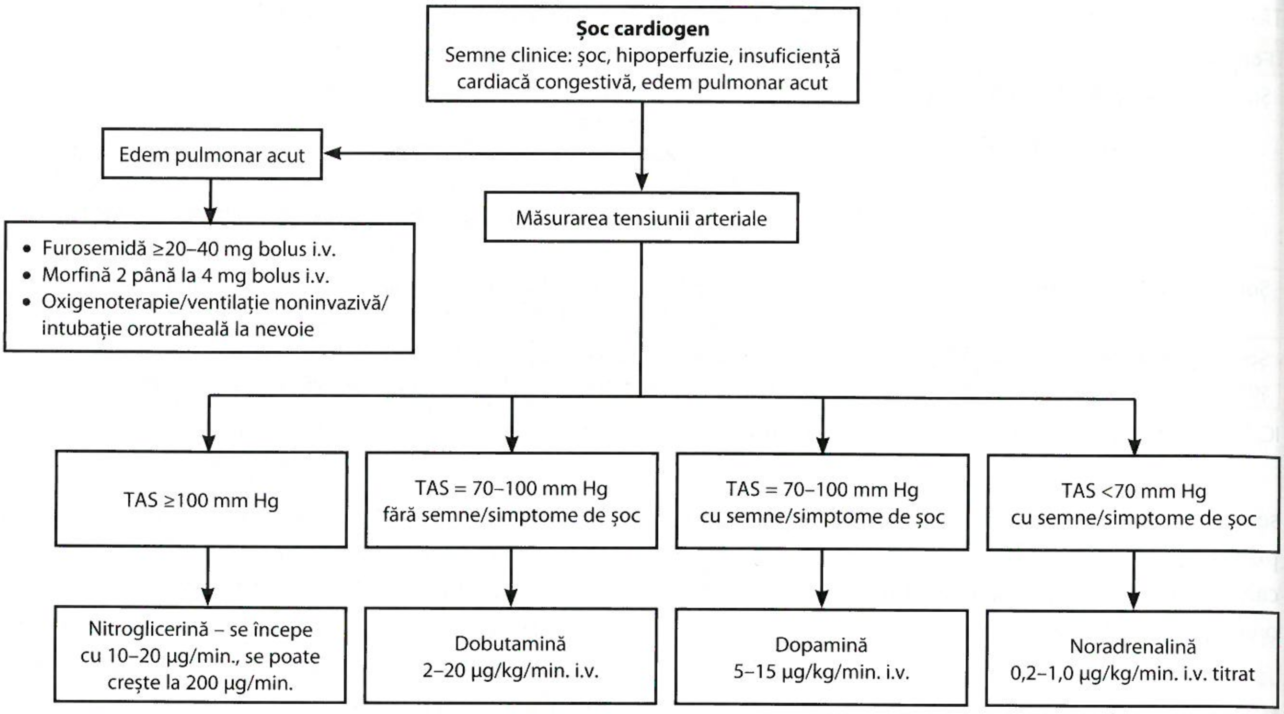

Șoc cardiogen
Semne clinice: șoc, hipoperfuzie, insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar acut
Edem pulmonar acut
Măsurarea tensiunii arteriale
• Furosemidă ≥20–40 mg bolus i.v.
• Morfină 2 până la 4 mg bolus i.v.
• Oxigenoterapie/ventilație noninvazivă/ intubație orotraheală la nevoie
TAS ≥100 mm Hg
TAS = 70–100 mm Hg fără semne/simptome de șoc
TAS = 70–100 mm Hg cu semne/simptome de șoc
TAS <70 mm Hg cu semne/simptome de șoc
Nitroglicerină – se începe cu 10–20 µg/min., se poate crește la 200 µg/min.
Dobutamină 2–20 µg/kg/min. i.v.
Dopamină 5–15 µg/kg/min. i.v.
Noradrenalină 0,2–1,0 µg/kg/min. i.v. titrat

FIGURA 4. Managementul imediat al pacienților cu șoc cardiogen, edem pulmonar acut sau ambele.

poate fi întreruptă cu ușurință. Ventilația noninvazivă are o eficiență mai mare asupra respirației decât oxigenoterapia convențională îmbunătățirea mai rapidă a oxigenării, scăderea rapidă a frecvenței respirațiilor, îmbunătățirea rapidă a pH-ului arterial și reducerea necesității de ventilație mecanică), dar și cu efecte hemodinamice (scade frecvența cardiacă, stabilizează tensiunea arterială, scade presarcina). Acest tip de ventilație poate fi inițiat cât mai devreme, dar necesită stabilitate hemodinamică și un pacient cooperant – condiții rar întâlnite la pacienții cu șoc cardiogen[25].

Tensiunea arterială ar trebui monitorizată periodic în timpul ventilației noninvazive cu presiune pozitivă. Creșterea presiunii intratoracice în timpul ventilației noninvazive cu presiune pozitivă scade reîntoarcerea venoasă și presarcina ventriculară stângă și dreaptă. De asemenea, poate scădea debitul cardiac și tensiunea arterială și, astfel, ar trebui utilizată cu precauție la pacienții cu rezerva presarcinii scăzută și hipotensiune. Creșterea rezistențelor vasculare pulmonare și a postsarcinii ventriculului drept pot fi, în plus, dăunătoare disfuncției acestuia[30].

- **Ventilația invazivă.** Intubația orotraheală este recomandată pentru insuficiența respiratorie progresivă, în ciuda administrării de oxigen sau a ventilației noninvazive. Se va efectua de către medicul urgentist sau intensivist (ATI), dacă se menține o presiune parțială a oxigenului (PaO_2 pe gazometria arterială) sub 60 mm Hg, în ciuda administrării de oxigen 100% cu un debit de 8-10 l/min. și a dozelor adecvate de bronhodilatatoare sau dacă apare un stop cardio-respirator. Dacă este necesară ventilația invazivă, trebuie utilizată ventilația de protecție (volumul curent 6 ml/kg greutate corporală), pentru a preveni leziunile pulmonare[25].

Stabilizarea temporară

Sunt obligatorii monitorizarea cardiacă continuă (de preferat monitorizarea ECG cu 12 derivații) și accesul intravenos periferic (1-2 aborduri venoase) sau central. Se va poziționa pacientul în decubit dorsal, cu membrele inferioare ridicate. Monitorizarea hemodinamică (tensiunea arterială, frecvența cardiacă, tensiunea arterială medie), pulsoximetria, gazometria arterială și glucometria sunt obligatorii. Deși nu este recomandată imediat, cateterizarea vezicii urinare și monitorizarea diurezei sunt necesare pentru a urmări diureza ca răspuns la terapie (debit urinar de cel puțin 0,5 ml/oră/kgc). Se va corecta prompt hipovolemia, orice tulburare de ritm, modificare hidro-electrolitică și acido-bazică[25].

Managementul imediat al pacienților cu șoc cardiogen este reprezentat grafic în Fig. 4.

Managementul hemodinamic

- **Suportul volemic**

Sunt două situații în șocul cardiogen asociat IMA la care suportul volemic este obligatoriu: a) infarctul de ventricul drept și hipotensiunea; b) venodilatația din IMA inferior (care nu reprezintă o stare de șoc propriu-zis). Se administrează bolusuri de soluții cristaloide (250-500 ml soluție NaCl 0,9%). Deoarece

TABELUL 5. Medicamentele vasodilatatoare intravenoase utilizate în șocul cardiogen asociat cu valori crescute ale tensiunii arteriale

Vasodilatator	Rata de administrare	Principalele efecte adverse	Alte efecte adverse
Nitroglicerină	10-20 µg/min. i.v. inițial, cu creșterea până la 200 µg/min.	Hipotensiune arterială, cefalee	Toleranță în utilizarea continuă
Izosorbid dinitrat	1 mg/oră inițial, cu creșterea până la 10 mg/oră	Hipotensiune arterială, cefalee	Toleranță în utilizarea continuă
Nitroprusiat	0,3 µg/kg/min. inițial în perfuzie, cu creșterea până la 5 µg/kg/min.	Hipotensiune arterială, toxicitate la izocianat	Sensibilitate la lumină

unii pacienți cu șoc cardiogen dezvoltă hipotensiune fără edem pulmonar, se poate administra o cantitate adecvată de lichid. Dacă nu există ameliorare după perfuzia de cristaloide sau dacă există hipoperfuzie cu edem pulmonar (congestie pulmonară), se iau în considerare substanțele vasopresoare sau inotrope. La unii pacienți, hipotensiunea și bradicardia sunt manifestările răspunsului vaso-vagal la depleția de volum[25].

- **Diureticele**

Diureticele trebuie utilizate pentru a trata congestia pulmonară și pentru a îmbunătăți oxigenarea. Diureticele se administrează în doză corespunzătoare de 1-2 ori doza zilnică primită de pacient anterior. Dacă pacientul nu era sub diuretice orale, se poate utiliza o doză de început de 20-40 mg furosemidă sau 10-20 mg torasemidă i.v. *in bolus*[31]. Furosemida este medicamentul de elecție. Frecvența de administrare ar trebui să fie decisă de stările de congestie pulmonară, de preferință ghidată de măsurarea PCPB (presiunea capilară pulmonară blocată), care să fie menținută sub 25 mm Hg. Un răspuns diuretic satisfăcător este definit ca o valoare a sodiului urinar >50-70 mEq/l la două ore sau diureza >100-150 ml/oră în primele 6 ore[31].

- **Vasodilatatoarele**

Vasodilatatoarele administrate intravenos, și anume nitrații și nitroprusiatul (Tabelul 5), au efect venodilatator și arteriodilatator, ducând la reducerea întoarcerii venoase, congestie scăzută, postsarcină scăzută, volum-bătaie crescut și, în consecință, ameliorarea simptomelor. Nitrații acționează în principal pe venele periferice, în timp ce nitroprusiatul este un vasodilatator arterial și venos echilibrat. Vasodilatatoarele intravenoase pot fi luate în con- siderare pentru ameliorarea simptomatologiei șocului cardiogen când tensiunea arterială sistolică este >100 mm Hg. Ele pot fi inițiate în doze mici, cu titrarea crescătoare a dozelor până la obținerea îmbunătățirii clinice sau până în momentul controlului tensiunii arteriale. Nitrații se administrează în general cu un bolus inițial, după care în perfuzie continuă. În orice caz, ei se pot administra și ca bolusuri repetate.

TABELUL 6. Medicația inotrop pozitivă și/sau vasopresoare utilizată în șocul cardiogen

Medicament	Rata de administrare
Dobutamină	2-20 µg/kg/min. (beta+)
Dopamină	3-5 µg/kg/min.; inotrop (beta+) >5 µg/kg/min.: inotrop (beta+), vasopresor (alfa+)
Levosimendan	0,1 µg/kg/min., care poate fi redus la 0,05 sau crescut la 0,2 µg/kg/min.
Noradrenalină	0,2-1 µg/kg/min.
Adrenalină	0,05-0,5 µg/kg/min.

Nitroglicerina poate fi administrată *in bolus* de 1-2 mg la pacienții cu edem pulmonar acut cu hipertensiune severă. Trebuie evitată atent hipotensiunea determinată de scăderea excesivă a presarcinii și postsarcinii. Din acest motiv, ele ar trebui folosite cu grijă extremă la pacienții cu stenoză aortică severă. Pe de altă parte, când administrarea vasodilatatoarelor s-a făcut sub supraveghere atentă, cu monitorizare hemodinamică, au fost descrise efecte favorabile la pacienții cu disfuncție sistolică de ventricul stâng și stenoză aortică[32].

- **Medicația inotropă**

Medicația inotrop pozitivă este necesară pentru tratamentul pacienților cu debit cardiac scăzut și hipotensiune (Tabelul 6). Medicamentele de elecție sunt dopamina și dobutamina, de regulă asociate. Ele ar trebui rezervate pentru pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, debit cardiac mic și tensiune arterială sistolică scăzută (<100 mm Hg), care determină perfuzia insuficientă a organelor vitale. În orice caz, ele trebuie folosite cu prudență, începând cu doze mici și titrate sub supraveghere strictă. Medicația inotrop pozitivă, mai ales cea cu mecanism adrenergic, poate produce tahicardie sinusală, crește frecvența cardiacă la pacienții cu fibrilație atrială, induce ischemie miocardică și aritmii și poate crește mortalitatea. Levosimendanul sau inhibitorii de fosfodiesterază de tip 3 ar putea fi preferați dobutaminei pentru pacienții tratați cu beta-blocante, deoarece acționează prin alte mecanisme. Vasodilatația periferică excesivă și hipotensiunea arterială pot fi factori majori care să limiteze folosirea inhibitorilor de fosfodiesterază de tip 3 sau a levosimendanului, mai ales când sunt utilizate doze mari și/sau când se începe administrarea lor cu un bolus[25].

- **Medicamentele vasopresoare**

Dintre medicamentele care produc vasoconstricție arterială importantă (Tabelul 6), noradrenalina este preferată în cazul pacienților cu hipotensiune severă. Scopul este creșterea perfuziei organelor vitale. Pe de altă parte, acest lucru se face cu costul creșterii postsarcinii ventriculului stâng. De aceea, poate fi luată în considerare asocierea dintre noradrenalină și un agent inotrop, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și șoc cardiogen[32].

Dacă tensiunea arterială sistolică este <70 mm Hg se administrează noradrenalină 0,2-1 μg/kg/min., titrată, până la obținerea răspunsului (TAM >65 mm Hg și/sau TAS >90 mm Hg). Noradrenalina este un neurotransmițător endogen major (alfa-1 agonist puternic, beta-1 agonist modest) cu efect vasoconstrictor puternic, inotrop modest și cronotrop minim (crește tensiunea sistolică și diastolică, presiunea pulsului, efect minim asupra debitului cardiac, crește perfuzia coronariană), dar perfuzia i.v. prelungită determină un efect toxic miocitar. Noradrenalina, atunci când este combinată cu dobutamina, poate avea un efect mai pronunțat de vasoconstricție periferică, comparativ cu dopamina-dobutamina. Dacă presiunea sistolică este <70 mm Hg, se preferă noradrenalina în detrimentul dobutaminei. Dacă șocul persistă în ciuda folosirii acestor agenți, se utilizează balonul de contrapulsație aortică, cu toate că nu au fost demonstrate beneficii pe termen lung[25].

Adrenalina 0,05-0,5 μg/kg/min. (inotrop și vasoconstrictor) este un medicament de linia a doua, din cauza acidozei și aritmiilor maligne pe care le provoacă. Adrenalina este o alternativă la asocierea noradrenalină-dobutamină, când dobutamina nu este disponibilă, cu toate că este asociată cu acidoză sistemică, tahicardie și aritmii, comparativ cu combinația noradrenalină-dobutamină. Pacienții cu terapie beta-blocantă pot avea un răspuns atenuat la dobutamină, ceea ce face ca noradrenalina să fie o alegere mai bună. Într-un studiu randomizat, prospectiv, adrenalina a fost comparată cu noradrenalina la pacienți cu șoc cardiogen secundar IMA. Studiul a fost oprit prematur din cauza incidenței crescute sub adrenalină a șocului refractar. De asemenea, adrenalina a fost asociată cu o frecvență cardiacă mai mare și cu acidoză lactică[33].

Terapia generală de susținere

Pe lângă măsurile specifice menționate mai sus, există și câteva măsuri generale în șocul cardiogen.

- **Monitorizarea glicemiei**

Din studiile retrospective ce au inclus pacienții în șoc cardiogen, s-a observat că o glicemie-țintă de <150 mg/dl este asociată cu un prognostic mai bun[34]. De elecție este administrarea parenterală continuă de insulină, cu evitarea strictă a hipoglicemiei.

- **Nutriția**

Nutriția enterală este de preferat nutriției parenterale și trebuie administrată doar după stabilizarea hemodinamică, prin încărcare volemică și administrare de vasopresoare/inotrope. Nutriția parenterală este recomandată numai la pacienții cu stare de nutriție normală după 7-10 zile, dacă aportul caloric și proteic >60% nu poate fi realizat cu nutriția enterală. Instabilitatea șocului cardiogen este asociată cu risc de leziuni, legate de ischemia și reperfuzia microcirculației gastrointestinale. Nutriția enterală precoce la pacienții cu șoc cardiogen care necesită ventilație duce la complicații gastrointestinale, deci nu trebuie administrată pacienților cu șoc cardiogen necontrolat (tensiunea arterială medie <50 mm Hg, acidoză lactică persistentă fără tendință de normalizare și/sau doze de noradrenalină >1 μg/kg/min. sau creșterea necesarului de catecolamine) înainte de a se obține controlul șocului; numai după stabilizarea șocului trebuie începută alimentația enterală cu doze mici („nutriția vilozităților intestinale").

Nu există date care să susțină beneficiile suplimentelor, cum ar fi glutamina.

- **Sedarea și terapia durerii**

Conform ghidurilor austro-germane, agentul sedativ de primă linie este propofolul, care ar trebui schimbat cu midazolam, după o perioadă de sedare de >72 de ore[35]. Însă, trebuie luate în considerare efectele vasodilatatoare și inotrope negative ale propofolului.

Terapia durerii și a anxietății cu morfinomimetice (fentanilul este preferat morfinei dacă tensiunea arterială sistolică este prea scăzută) reduce reacția simpatică, dar și presarcina, postsarcina cardiacă și, în consecință, necesarul global de oxigen.

Dacă tensiunea arterială sistolică este >90 mm Hg, durerea toracică poate fi ameliorată prin administrarea cu prudență a nitroglicerinei i.v. sau a morfinei (2-5 mg i.v. bolus, ulterior câte 2 mg i.v. titrat la 5-7 min. în caz de persistență a durerii). Nu se vor folosi alfa-blocante la pacienții cu infarct miocardic și șoc cardiogen sau care prezintă risc de a dezvolta șoc cardiogen. Nu se vor administra inhibitori ai enzimei de conversie sau alți agenți vasodilatatori.

- **Strategia de transfuzie sangvină**

Este indicată transfuzia de concentrat eritrocitar la pacienții <65 de ani cu șoc cardiogen, dacă hemoglobina este <7 g/dl sau hematocritul <25%. Valorile-țintă la pacienții <65 de ani trebuie să fie concentrația hemoglobinei de cel puțin 7–9 g/dl sau

TABELUL 7. **Agenții farmacologici și calea de administrare pentru profilaxia ulcerului de stres**[36]

Calea de administrare	Inhibitor al pompei de protoni	Blocant al receptorilor de histamină-2	Sucralfat
Parenterală	Pantoprazol 40 mg/zi Esomeprazol 40 mg/zi	Famotidină 20 mg la 12 ore	
Enterală	Pantoprazol 40 mg/zi Omeprazol 40 mg/zi Lansoprazol 30 mg/zi Esomeprazol 40 mg/zi	Famotidină 20 mg la 12 ore Cimetidină 300 mg la 6 ore Ranitidină 150 mg la 12 ore	Sucralfat 1 g la 6 ore

TABELUL 8. **Dozele recomandate pentru terapia antitrombotică**[38]

Cu angioplastie percutanată primară	
Heparină	Bolus i.v. în doza uzuală de start de 100 UI/kg (60 UI/kg dacă sunt folosiți antagoniști de GP IIb/IIIa). Dacă procedura se efectuează sub ghidajul timpului de coagulare activat (ACT), heparina este administrată la o doză ce menține un ACT de 250-350 s (200-250 s dacă sunt folosiți antagoniști de GP IIb/IIIa). Perfuzia trebuie întreruptă la sfârșitul procedurii.
Cu tratament fibrinolitic	
Heparină	Bolus i.v. de 60 UI/kg, maxim 4000 UI, urmat de perfuzie i.v. de 12 UI/kg, cu maxim 1000 UI/oră timp de 24-48 ore. aPTT-țintă 50-70 s, monitorizat la 3, 6, 12 și 24 ore.

hematocritul ≥25%. La pacienții cu vârsta ≥65 de ani trebuie evitată scăderea hematocritului <30% [35].

- **Măsuri profilactice: profilaxia trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare**

Profilaxia nu se efectuează doar în situațiile în care este contraindicată sau nu este necesară (bolnav sub tratament cu un anticoagulant oral). Nu este recomandată administrarea subcutanată. Având în vedere impredictibilitatea absorbției subcutanate a medicamentului, heparina nu trebuie administrată subcutanat, cel puțin nu în perioada de șoc cardiogen acut[35].

- **Profilaxia ulcerului de stres**

Datorită terapiei antitrombotice și anticoagulante, în special la pacienții cu șoc cardiogen asociat IMA, care prezintă un risc crescut de ulcerație, se recomandă profilaxia ulcerului de stres cu inhibitori ai pompei de protoni sau blocante ale receptorilor histaminici (Tabelul 7).

- **Antiagregantele plachetare și anticoagularea**

Revascularizarea miocardică este cea mai importantă în tratarea șocului cardiogen asociat IMA. În acest context, terapia medicamentoasă peri-intervențională, concomitent cu antiagregante plachetare și anticoagulante, este importantă. În șocul cardiogen asociat IMA se va administra urgent aspirină 150-300 mg (dacă aceasta nu face deja parte din medicația pe termen lung a pacientului), cu excepția contraindicațiilor absolute. La pacienții ventilați mecanic, medicamentele antiplachetare orale (ticagrelor 180 mg/clopidogrel 300-600 mg) trebuie zdrobite și administrate printr-o sondă nazo-gastrică. Anticoagularea intravenoasă (Tabelul 8) trebuie administrată concomitent cu medicația antiplachetară[37].

Terapia antitrombotică fără tratament de reperfuzie. La pacienții care se prezintă în interval de 12 ore de la debutul simptomelor IMA și la care nu s-a administrat terapia de reperfuzie, sau la pacienții prezentați după 12 ore, aspirina, clopidogrelul și un agent antitrombotic (heparina), trebuie administrate cât de curând posibil. Dozele recomandate sunt identice cu dozele pentru tratament fibrinolitic[37].

- **Medicația simptomatică**

Antiemeticele (de exemplu, metoclopramidă 5-10 mg i.v.) pot fi administrate simultan cu opioizii. Bradicardia răspunde de obicei la atropină (0,5-1 mg i.v., cu administrare de 1 mg i.v. la 3-5 minute, până la o doză totală de 3 mg)[29].

- **Programul de recuperare**

Toți pacienții post șoc cardiogen trebuie incluși într-un program de recuperare cardio-pulmonară[35].

- **Internarea în secția de terapie intensivă**

Internarea pacientului cu șoc cardiogen în secția de terapie intensivă se face pe baza următoarelor criterii[32, 39]:

- Necesitatea de intubație oro-traheală (sau pacient deja intubat);
- Răspuns slab la FiO_2 (fracția de oxigen inspirat) ridicat sau la ventilația noninvazivă;
- Semne/simptome/markeri ai hipoperfuziei: extremități reci, status mintal alterat, confuzie, oligurie, lactat >2 mmol/l;
- Hipotensiune arterială persistentă (tensiune sistolică <90 mm Hg);
- Necesitatea a doi sau mai mulți agenți vasoactivi pentru a menține tensiunea arterială;
- Necesitatea monitorizării invazive a debitului cardiac;

- Necesitatea unui suport circulator mecanic;
- Frecvența cardică <40 bpm sau aritmie persistentă care pune viața în pericol;
- Orice afecțiune non-cardiacă asociată care necesită internare în îngrijiri critice (de exemplu, hemodiafiltrare venovenoasă continuă și ultrafiltrare).

Managementul definitiv

• Revascularizarea miocardică

În șocul cardiogen asociat IMA, revascularizarea precoce prin intervenție coronariană percutanată (PTCA) sau bypassul aorto-coronarian (CABG) reprezintă tratamentul de elecție. Cel mai mare beneficiu pe termen scurt este raportat la pacienții <75 de ani, cei fără infarct miocardic anterior și cei tratați în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor. Supraviețuirea este mai mare la cei care primesc revascularizare precoce comparativ cu stabilizarea medicală, chiar și la vârstnici. Ghidurile actuale nu au o limită de vârstă pentru intervenția coronariană percutanată[37].

Terapia trombolitică nu este la fel de eficientă în stabilirea reperfuziei în șocul cardiogen complicat asociat IMA, comparativ cu cel necomplicat. Supraviețuirea în cazul pacienților cu șoc cardiogen asociat IMA este cea mai mare la cei care beneficiază de revascularizare miocardică prin CABG sau PTCA, urmată de cei care au fost tratați cu balon de contrapulsație intraaortică (IABP) asociat cu terapia trombolitică versus terapia trombolitică singură (cel mai puțin eficientă în reducerea mortalității)[40].

Intervenția coronariană percutanată de salvare nu aduce același beneficiu de mortalitate ca și intervenția coronariană percutanată primară pentru acești pacienți. Dacă nu sunt disponibile alte modalități de tratament definitiv pentru șocul cardiogen, dacă spitalul nu dispune de un laborator de cateterism sau dacă există o perioadă prelungită/timpul de transport până la efectuarea intervenției coronariene, tromboliticele ar trebui luate în considerare, dar fără a fi întârziată efectuarea ulterioară a revascularizării miocardice intervenționale. În absența contraindicațiilor, terapia fibrinolitică trebuie administrată la pacienții cu STEMI și șoc cardiogen care sunt candidați nepotriviți pentru PTCA sau CABG[38].

• Suportul circulator mecanic temporar

La pacienții care se prezintă cu șoc cardiogen poate fi necesar suportul circulator mecanic temporar (Fig. 5), pentru a crește debitul cardiac și a susține perfuzia organelor. Ameliorarea inițială a debitului cardiac, a tensiunii arteriale și lactatului arterial poate fi contrabalansată de complicațiile semnificative. Dovezile de calitate referitoare la evoluția pacienților sub suport circulator mecanic sunt puține. În consecință, utilizarea neselectată a acestuia la pacienții cu șoc cardiogen nu este justificată și necesită o expertiză specială multidisciplinară pentru implantare și management, similară cu cea descrisă pentru centrele de insuficiență cardiacă avansată. Studiile recente arată că abordarea standardizată, în echipă, care utilizează algoritmi predefiniți pentru implantarea precoce a suportului circulator mecanic, asociată cu monitorizarea atentă (hemodinamică invazivă, lactat, markeri de disfuncție de organ) poate fi asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii[32].

Balonul de contrapulsație intraaortică (IABP)

A fost mult timp principalul suport al terapiei mecanice pentru șocul cardiogen. Utilizarea unui IABP îmbunătățește perfuzia coronariană și periferică prin umflarea balonului diastolic și crește performanța ventriculului stâng prin dezumflarea balonului sistolic, cu o scădere acută a postsarcinii. Momentul precis al umflării și al dezumflării oferă suportul optim. Nu toți pacienții au un răspuns hemodinamic la IABP; răspunsul prezice un rezultat mai bun. Sprijinul IABP trebuie instituit cât mai repede posibil, chiar înainte de orice transfer pentru revascularizare, dacă este disponibil un operator calificat și inserția poate fi efectuată rapid. IABP poate fi util pentru pacienții cu șoc cardiogen după STEMI care nu se stabilizează rapid cu terapia farmacologică[40].

Dispozitivele percutanate de asistare a ventriculului stâng

Suportul circulator mecanic temporar cu dispozitive percutanate de asistare a ventriculului stâng este teoretic atrăgător pentru a întrerupe spirala vicioasă a ischemiei, hipotensiunii și disfuncției miocardice, permițând recuperarea miocardului afectat și inversarea tulburărilor neuro-hormonale. Complicațiile legate de dispozitiv și insuficiența de organ ireversibilă rămân limitările majore. În comparație cu IABP, dispozitivele percutanate de asistare a ventriculului stâng pot oferi un suport hemodinamic superior și pot servi drept punți mai eficiente pentru recuperare sau transplant, deși experiența cu utilizarea lor în acest context este limitată. Aceste dispozitive pentru suport circulator pot fi luate în considerare la pacienții cu șoc cardiogen refractar[41].

O metaanaliză care a inclus studii observaționale a arătat rezultate favorabile la pacienții cu șoc cardiogen sau stop cardiac tratați cu oxigenare prin membrana extracorporală veno-arterială (ECMO-VA), comparativ cu grupul martor. De asemenea, ECMO-VA poate fi luată în considerație în miocardita fulminantă și în alte condiții care provoacă șoc cardiogen sever. În funcție

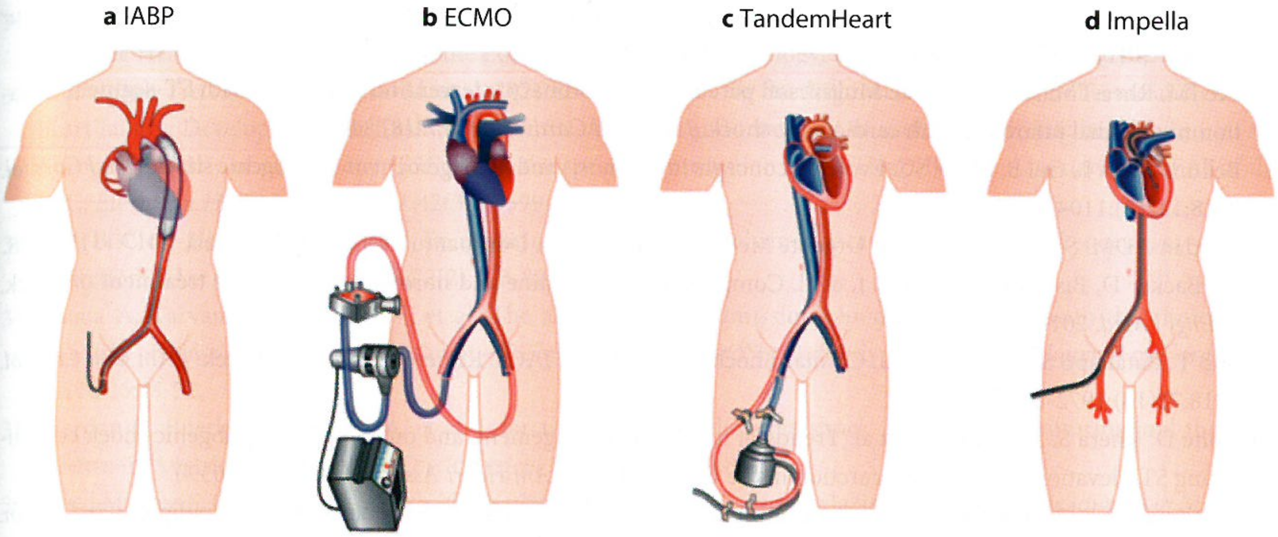


FIGURA 5. Dispozitive percutanate de asistare a ventriculului stâng: a) Balonul de contrapulsație intraortic (IABP); b) Oxigenarea prin membrană extracorporală (ECMO); c) TandemHeart; d) Impella.

de severitatea disfuncției miocardice și/sau de regurgitarea mitrală ori aortică concomitentă, ECMO-VA poate crește postsarcina ventriculului stâng, cu creșterea presiunii telediastolice a acestuia și a congestiei pulmonare. În acest caz, scăderea presiunilor ventriculare stângi este obligatorie și poate fi obținută printr-un dispozitiv transseptal/apical ventricular sau prin utilizarea unui dispozitiv precum Impella[42]. Într-un studiu care a inclus pacienți în șoc cardiogen, utilizarea TandemHeart este asociată cu o supraviețuire de 74% la 30 de zile și o supraviețuire de 66% la 180 de zile[43].

Complicații. Prognostic

Șocul cardiogen are un prognostic prost și este principala cauză de deces la pacienții cu IMA. Aproape 80% dintre pacienți decedează, în ciuda tratamentului optim. Complicațiile asociate cu șocul cardiogen includ[18]:

1. Complicații cardiace:
    - insuficiență cardiacă congestivă sau edem pulmonar acut;
    - ruptură de cord cu exitus rapid sau tamponadă cardiacă;
    - aritmii atriale, ventriculare, tulburări de conducere diverse (blocuri atrio-ventriculare, blocuri de ramură);
    - stop cardiac.
2. Complicații non-cardiace: expresia hipoperfuziei tisulare, putând merge până la instalarea insuficienței multiple de organe și sisteme:
    - tulburări neurologice hipoxice (encefalopatie hipoxică), accidente vasculare cerebrale tromboembolice sau vasculare – în contextul hipoperfuziei cerebrale, al hemoconcentrației, al creșterii viscozității și a rezistenței la curgere;
    - insuficiență renală acută inițial funcțională, tardiv organică, hiperpotasemie, acidoză metabolică;
    - hemoragii digestive prin ulcere de stres, colite ischemice, infarcte mezenterice, pancreatite;
    - sindroame de ischemie acută periferică;
    - infecții pulmonare precipitate de staza cronică;
    - plămâni de șoc (detresă respiratorie acută).

Bibliografie

1. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999;341(9):625-34.
2. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1287-96.
3. Bauer T, Zeymer U, Hochadel M, et al. Use and outcomes of multivessel percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the EHS-PCI Registry). *Am J Cardiol.* 2012;109(7):941-6.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society

of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.

5. Lee JM, Rhee TM, Hahn JY, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(8):844-56.
6. Bellumkonda L, Gul B, Masri SC. Evolving concepts in diagnosis and management of cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2018;122(6):1104-10.
7. Bogdan ADM. Șocul cardiogen. În Urgențe Medicale, sub redacția Dorobanțu M. Editura Medicală. 2017;1315-1338.
8. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779-89.
9. Rab T, Ratanapo S, Kern KB, et al. Cardiac Shock Care Centers: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):1972-80.
10. Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000590.
11. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003;107(24):2998-3002.
12. Preotu-Cimpoeșu DC. Ghiduri și algoritmi în medicina de urgență. Editura Gr T. Popa, UMF Iași, 2019.
13. Thiele H, Desch S. CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI Versus Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Cardiogenic Shock): Implications on Guideline Recommendations. *Circulation.* 2018;137(13):1314-6.
14. El Sibai R, Bachir R, El Sayed M. Outcomes in cardiogenic shock patients with extracorporeal membrane oxygenation use: amatched cohort study in hospitals across the United States. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2428648.
15. Mahmoud AN, Elgendy IY, Mojadidi MK, et al. Prevalence, causes, and predictors of 30-day readmissions following hospitalization with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: findings from the 2013-2014 National Readmissions Database. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6).
16. Li X, Sousa-Casasnovas I, Devesa C, et al. Predictors of in-hospital mortality among cardiogenic shock patients. Prognostic and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2016;224:114-8.
17. Chioncel O, Radu R, et al. Șocul cardiogen. În Ghid practic de urgențe cardiovasculare, Editor Pop C. Editura Media Med Publicis, 2014.
18. Kosaraju APV, Hai O. Cardiogenic Shock. [Updated 2023 Apr 7]. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://wwwncbinlmnihgov/books/NBK482255/.
19. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(1):29-37.
20. Lim N, Dubois MJ, De Backer D, Vincent JL. Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest.* 2003;124(5):1885-91.
21. Van Diepen S, Vavalle JP, Newby LK, et al. The systemic inflammatory response syndrome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2080-7.
22. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1643-50.
23. Van Diepen S. Norepinephrine as a first-line inopressor in cardiogenic shock: oversimplification or best practice? *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(2):183-6.
24. Lassus J. Kidney and liver dysfunction in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(4):417-23.
25. Tintinalli JE, Ma J, Yealy DM, et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e Eds. *McGraw Hill.* 2020.
26. Laghlam D, Benghanem S, Ortuno S, Bouabdallaoui N, Manzo-Silberman S, Hamzaoui O, et al. Management of cardiogenic shock: a narrative review. *Annals of Intensive Care.* 2024;14(1):45.
27. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(18):1726-34.
28. Kosaraju APV, Hai O. Cardiogenic Shock. [Updated 2023 Apr 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482255/.
29. Soar J, Böttiger BW, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: *Adult advanced life support. Resuscitation.* 2021;161:115-51.
30. Masip J, Peacock WF, Price S, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39(1):17-25.

31. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55.
32. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021;42(36):3599-726.
33. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):173-82.
34. Kataja A, Tarvasmäki T, Lassus J, et al. The association of admission blood glucose level with the clinical picture and prognosis in cardiogenic shock – Results from the CardShock Study. I*nternational Journal of Cardiology.* 2017;226:48-52.
35. Werdan K, Buerke M, Geppert A, et al. Infarction-related cardiogenic shock- diagnosis, monitoring and therapy– a German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(6):88-95.
36. Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2022;89(7):363-7.
37. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation.* 2005;112(13):1992-2001.
38. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2017;39(2):119-77.
39. Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, et al. Editor's Choice – Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(1):80-95.
40. Khan TM, Siddiqui AH. Intra-aortic balloon pump. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://wwwncbinlmnihgov/books/NBK542233/.
41. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, et al. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):688-96.
42. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al. Concomitant implantation of Impella(®) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):404-12.
43. Megaly M, Gandolfo C, Zakhour S, et al. Utilization of TandemHeart in cardiogenic shock: Insights from the THEME registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2023;101(4):756-63.

Capitolul 21
Cordul pulmonar cronic

Mihaela Hostiuc

Definiție

Cordul pulmonar reprezintă alterarea structurală și funcțională a ventriculului drept, secundară unei suprasarcini de presiune. Prin urmare, elementul cauzal este creșterea presiunii în artera pulmonară. Creșterea presiunii în artera pulmonară poate fi acută, așa cum se întâmplă în embolia pulmonară sau, mai rar, în sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), caz în care vorbim de „cord pulmonar acut“ ori cronică, așa cum se întâmplă în bolile pulmonare cronice, când vorbim de „cord pulmonar cronic“[1-3].

Sintagma „cord pulmonar“ are rolul de a sublinia legătura de cauzalitate între afectarea structurală și funcțională a ventriculului drept și afectarea pulmonară. Așadar, cordul pulmonar cronic apare în hipertensiunea pulmonară de grup 3, asociată bolilor pulmonare și/sau hipoxiei[1-4].

Afectarea ventriculului drept secundară hipertensiunii pulmonare de grup 2 (asociată cu disfuncția cordului stâng), hipertensiunii pulmonare de grup 1 (hipertensiunea arterială pulmonară), hipertensiunii pulmonare de grup 4 (hipertensiunea pulmonară secundară obstrucției ramurilor arterei pulmonare)și hipertensiunii pulmonare de grup 5 (hipertensiunea pulmonară secundară unor mecanisme incomplet elucidate/multiple) nu este considerată cord pulmonar[1-4].

Date epidemiologice

Prevalența cordului pulmonar cronic este dificil de apreciat, având în vedere faptul că examenul clinic și analizele uzuale nu sunt suficiente pentru diagnostic, multe cazuri rămânând nediagnosticate, mai ales în fazele incipiente de boală. În Statele Unite ale Americii (SUA) se estimează că 6-7% din totalul bolilor cardiace la adult sunt reprezentate de cordul pulmonar cronic[5]. Prevalența cordului pulmonar cronic este influențată de prevalența bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) și a altor afecțiuni pulmonare cronice, precum bolile interstițiale pulmonare, sindroamele de hipoventilație alveolară. De asemenea, o prevalență mai mare se înregistrează în populațiile ce trăiesc la altitudini înalte[4,6]. Un studiu recent a evidențiat o prevalență ridicată a hipertensiunii pulmonare (56,3%) la pacienții cu BPOC, rezidenți la altitudine înaltă (2640 m). Prevalența hipertensiunii pulmonare a fost ridicată, chiar și în formele ușoare și moderate ale BPOC (31,6%) și mai mare comparativ cu a pacienților cu aceeași severitate a BPOC care nu trăiesc la altitudine înaltă, sugerând rolul altitudinii înalte în apariția hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar cronic[6]. Prevalența hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar cronic la pacienții cu BPOC variază între 20 și 90%. Un alt studiu a arătat o prevalență a hipertensiunii pulmonare de peste 50% la pacienții cu BPOC candidați la chirurgia de reducere a volumului pulmonar sau la transplant[7].

Etiopatogenie

Afecțiunile sistemului respirator care au drept consecință apariția cordului pulmonar cronic sunt prezentate în Tabelul 1.

TABELUL 1. Afecțiunile respiratorii care au drept rezultat apariția hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar cronic[2,4,8]

Afecțiuni asociate cu disfuncție ventilatorie obstructivă
BPOC
Astm bronșic
Fibroza chistică
Bronșiectazii
Afecțiuni asociate cu disfuncție ventilatorie restrictivă
Boli neuromusculare: scleroza laterală amiotrofică, *miastenia gravis*
Cifoscolioză severă
Pneumoconioze
Pneumonita de hipersensibilitate
Pneumopatii interstițiale induse de medicamente
Pneumonii interstițiale idiopatice
Afecțiuni asociate cu disfuncție ventilatorie mixtă
Sindroamele de hipoventilație alveolară
Sindromul obezitate-hipoventilație alveolară
Sindromul de apnee în somn
Hipoxia fără afectare pulmonară (de exemplu, zone la altitudine înaltă)
Tulburări de dezvoltare pulmonară

Mecanismele implicate în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare sunt vasoconstricția, creșterea rigidității vasculare pulmonare, reducerea patului vascular, compresiunea arteriolelor pulmonare precapilare și a capilarelor pulmonare, ca urmare a hiperinflației pulmonare secundare emfizemului sau prin țesutul fibros în bolile interstițiale pulmonare fibrozante[1–5,9].

Vasoconstricția apare ca o consecință a disfuncției endoteliale, induse în mod direct de fumat, și a hipoxiei alveolare. Disfuncția endotelială se caracterizează prin scăderea producerii de oxid nitric și creșterea eliberării de endotelină 1. Vasoconstricția pulmonară hipoxică (reflexul von Euler) este un mecanism adaptativ, menit să redirecționeze sângele din unitățile alveolo-capilare hipoventilate spre unitățile alveolo-capilare bine ventilate. Persistența hipoxiei face ca acest reflex fiziologic să ducă în timp la remodelarea arterelor pulmonare de mici dimensiuni (precapilare). Remodelarea arterelor pulmonare precapilare constă în creșterea numărului de fibre musculare netede la nivelul mediei (muscularizarea arterelor pulmonare) și fibroza intimei. Toate aceste modificări au ca rezultat creșterea rezistenței vasculare pulmonare și apariția hipertensiunii pulmonare precapilare[1–3,10,11]. Alți factori implicați în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, însă într-o măsură mai mică, sunt vasoconstricția indusă de hipercapnie și creșterea viscozității sangvine secundară policitemiei[2,6,7].

Hipertensiunea pulmonară este definită ca o presiune medie în artera pulmonară de >20 mm Hg. Se consideră că hipertensiunea pulmonară este precapilară dacă presiunea arterială pulmonară blocată (PCPB) este ≤15 mm Hg, iar rezistența vasculară pulmonară (RVP) >2 WU[4].

Cuplarea ventriculo-arterială este cheia funcționării optime a ventriculului drept. În condițiile persistenței unei presiuni crescute în artera pulmonară apare hipertrofia ventriculară dreaptă, ce determină creșterea contractilității, cu menținerea cuplării ventriculo-arteriale. Hipertrofia ventriculară dreaptă apare ca urmare a activării neuro-hormonale și creșterii tonusului adrenergic. Intervalul de timp între apariția hipertensiunii pulmonare și dezvoltarea hipertrofiei ventriculare drepte nu este cunoscut. În evoluție, activarea neuro-hormonală devine maladaptativă, cu scăderea densității receptorilor β_1-adrenergici, scăderea stimulării adenilatciclazei miocitare ca răspuns la β-agoniști. Astfel, suprasolicitarea ventriculului drept prin postsarcina crescută are ca rezultat dilatarea sa și agravarea regurgitării tricuspidiene. Se creează astfel suprasolicitarea concomitentă a ventriculului drept prin creșterea presarcinii. Creșterea presarcinii duce la scăderea contractilității, bombarea septului interventricular spre ventriculul stâng, cu scăderea debitului cardiac și scăderea presiunii de perfuzie coronariană[1,4,5,9].

Se creează un dezechilibru între necesarul de oxigen – crescut ca urmare a hipertrofiei ventriculare – și oferta de oxigen – scăzută ca urmare a scăderii presiunii de perfuzie coronariană, scăderii densității capilarelor și creșterii stresului parietal. Ischemia miocardică, stresul parietal și activarea neuro-hormonală stimulează formarea de colagen de către fibroblaste. Formarea de țesut fibros este mai importantă în punctele de inserție septală, unde stresul mecanic este mai mare, însă poate fi observată și la nivelul peretelui liber al ventriculului drept. Fibroza interstițială se soldează cu alterarea relaxării miocardice, a cuplării excitație-contracție, cu scăderea performanței miocardice[1–3,9,11].

Disfuncția metabolică, reprezentată de scăderea producerii de energie prin b-oxidarea acizilor grași la nivel mitocondrial și creșterea producerii de energie prin glicoliză, a fost descrisă la pacienții cu hipertrofie ventriculară dreaptă. Motivul acestei conversii este hipoxia, care apare ca urmare a dezechilibrului între necesarul și oferta de oxigen. Rezultatul este o producție mai redusă de energie sub formă de adenozin trifosfat (ATP), însă cu un consum mai mic de oxigen. Nu este foarte clar dacă această schimbare a substratului metabolic protejează sau contribuie la dezvoltarea insuficienței ventriculare drepte[9,12,13].

Expresia clinică a evenimentelor descrise mai sus este insuficiența ventriculară dreaptă cronică sau acută.

Tabloul clinic

Pacientul cu cord pulmonar cronic prezintă o simptomatologie nespecifică: dispnee, inițial la efort, cu scăderea progresivă a pragului de apariție, odată cu agravarea bolii, fatigabilitate, palpitații, hemoptizii, sincopă (în timpul efortului fizic sau la scurt timp după încetarea lui), durere în hipocondrul drept, senzație de balonare, sațietate precoce, edeme ale membrelor inferioare[1–4,9,14].

În stadiile avansate ale bolii pot fi prezente simptome cauzate de dilatarea arterei pulmonare: angina pectorală de efort (ca urmare a compresiunii arterei coronare stângi), disfonie (prin compresiunea nervului laringeu recurent stâng – sindromul Ortner), wheezing, tuse, infecții de tract respirator inferior, atelectazii prin compresiunea bronhiilor[4,5,9,14].

Semnele care pot însoți cordul pulmonar cronic sunt: vene jugulare turgescente, semnul Harzer (pulsația ventriculului drept hipertrofiat în epigastru sau parasternal), accentuarea componentei pulmonare

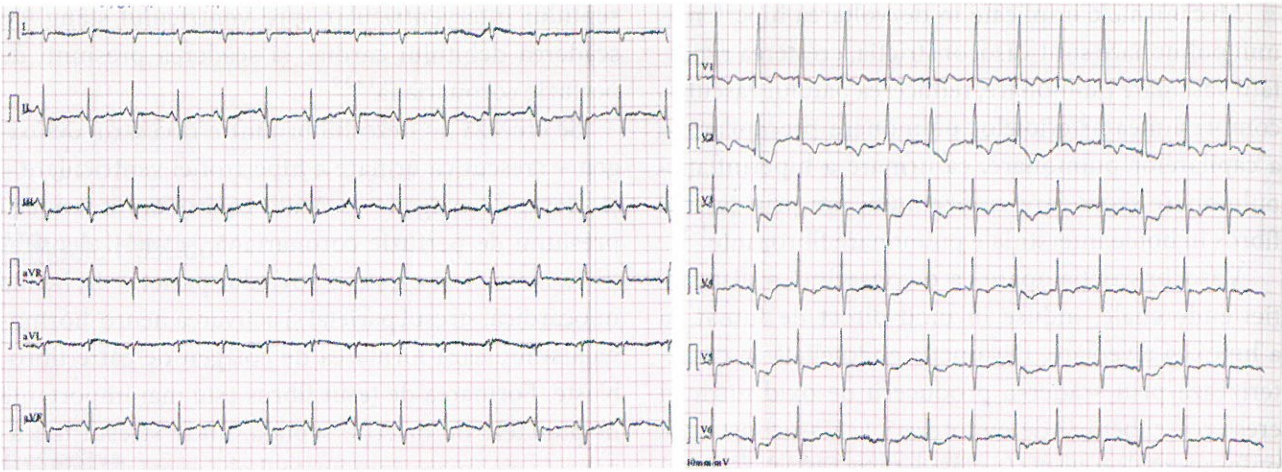


FIGURA 1. Pacient cu BPOC și cord pulmonar cronic.
Se observă: undă „p" pulmonară, deviație axială dreaptă, hipertrofie ventriculară dreaptă.

TABELUL 2. **Modificări ale ECG în cordul pulmonar cronic**[4,9,14]

Element ECG	Modificări în cordul pulmonar cronic
Unda P	**P pulmonară** – creșterea amplitudinii ≥2,5 mm (0,25 mV) în DII
Axul QRS	**Deviație axială dreaptă** –axul QRS >90° sau nedeterminabil
Complexul QRS	**Hipertrofie ventriculară dreaptă (HVD)** R/S >1 cu R >5 mm (0,5 mV) în V1; R în V1 + S în V5>10 mm (1 mV)
Complexul QRS	**Bloc de ramură dreaptă** complet sau incomplet (qR sau rSR în V1)
Segmentul ST	**Semne de forțare a VD ("strain")** Subdenivelare a segmentului ST/unde T negative în derivațiile precordiale drepte (V1-V4) și inferioare (DII, DIII, aVF)
Intervalul QTc	Prelungit (nespecific)

TABELUL 3. **Modificări observate pe radiografia pulmonară la pacienții cu hipertensiune pulmonară și cord pulmonar cronic**[4,15]

Modificări secundare hipertensiunii pulmonare	Modificări specifice cauzei hipertensiunii pulmonare
Dilatarea arterei pulmonare (aspect rectiliniu sau convex al golfului arterei pulmonare) Dilatarea ramurilor principale ale arterelor pulmonare (hiluri pulmonare cu arie de proiecție mărită) Amputarea ramurilor arteriale pulmonare periferice Dilatarea atriului drept Dilatarea ventriculului drept cu dispariția spațiului liber retrosternal (în incidența laterală) Mărirea spre dreapta a diametrului transversal al cordului Alungirea și accentuarea convexității arcului inferior drept Lărgirea imaginii venei cave superioare Ascensiunea hemidiafragmului drept (prin staza hepatică) Aspect „în carafă" al cordului (în insuficiența ventriculară dreaptă avansată însoțită de efuziune pericardică în cantitate medie-mare)	Aplatizarea diafragmului (secundar hiperinflației pulmonare la pacienții cu emfizem/BPOC) Hipertransparența pulmonară (în emfizemul pulmonar) Opacități cu aspect de „geam mat", opacități reticulare, aspect de „fagure de miere" (în pneumopatiile interstițiale fibrozante) Reducerea volumului pulmonar (în pneumopatiile interstițiale fibrozante) Reducerea volumului pulmonar și modificări de curbură ale coloanei vertebrale (în cifoscolioza severă) Modificări interstițiale specifice pneumoconiozelor (de exemplu, silicoza pulmonară)

a zgomotului 2, prezența unui zgomot 3 sau 4, suflu sistolic în focarul tricuspidian, suflu diastolic de regurgitare pulmonară, hepatomegalie, pulsații ale ficatului vizibile (semn de regurgitare tricuspidiană severă), reflux hepato-jugular, ascită și edeme ale membrelor inferioare[2,4,5,9,14].

De asemenea, examenul clinic poate evidenția semne și simptome ale patologiei care a dus la apariția hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar cronic (de exemplu facies *blue bloater*, *pink puffer*, torace emfizematos, degete hipocratice, cianoză centrală, obezitate morbidă, cifoscolioză severă, somnolență diurnă etc.).

Investigații paraclinice

Electrocardiograma poate prezenta modificări sugestive pentru diagnosticul de cord pulmonar cronic (Tabelul 2).

Radiografia pulmonară poate evidenția modificări secundare hipertensiunii pulmonare și modificări specifice cauzei acesteia (Tabelul 3).

TABELUL 4. Parametrii ecocardiografici utili în diagnosticul hipertensiunii pulmonare și cordului pulmonar cronic[4,14,16,17]

Structura	Modificări
Ventricule	Diametrul bazal/aria VD/VS >1 Aprecierea severității dilatării VD: • Ușor dilatat: aria VD crescută, dar < aria VS; apexul format de VS • Moderat dilatat: VD/VS >1; apexul format împreună de VS și VD • Sever dilatat: VD/VS >1; apexul format de VD Grosimea peretelui liber VD >5 mm – hipertrofie de VD TAPSE <16 mm – disfuncție sistolică a VD Variația procentuală a ariei VD <35% – disfuncția VD Velocitatea contracției longitudinale sistolice (S) <10 cm/s determinată prin Doppler tisular la nivelul inelului tricuspidian lateral – disfuncția VD Aplatizarea septului interventricular
Artera pulmonară	TAP <100 ms Incizură mezosistolică pe panta descendentă a fluxului pulmonar (semn de HTP severă) Diametrul arterei pulmonare >25 mm Diametrul arterei pulmonare > diametrul rădăcinei aortei PAPs ≥36 mm Hg
Vena cavă inferioară și atriul drept	Diametrul VCI >21 mm Colapsul inspirator al VCI <50%

VD, ventriculul drept; VS, ventriculul stâng; TAPSE, mișcarea sistolică a planului inelului tricuspidian; TAP , timpul de ascensiune în artera pulmonară; PAPs, presiunea sistolică în artera pulmonară; VCI, vena cavă inferioară

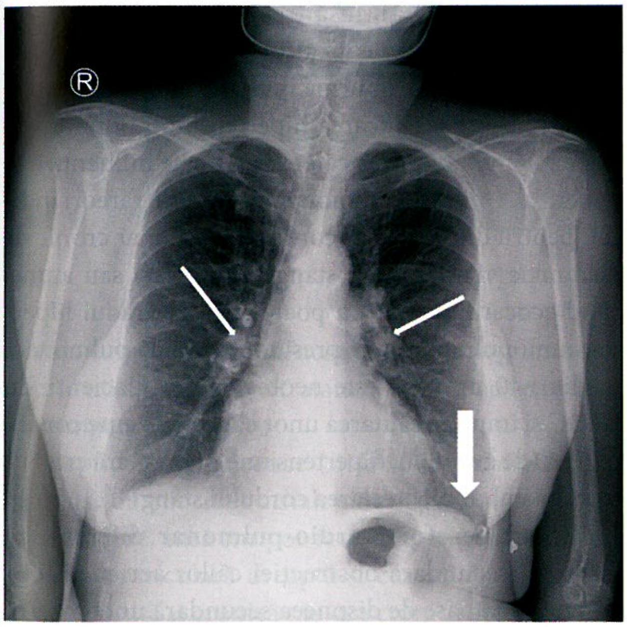


FIGURA 2. Pacientă cu BPOC și cord pulmonar cronic. *Săgețile subțiri* – hiluri pulmonare cu arie de proiecție mărită; *săgeata groasă* – diafragm aplatizat.

Absența modificărilor electrocardiografice sau radiologice pulmonare sugestive pentru cordul pulmonar cronic și hipertensiunea pulmonară nu exclud diagnosticul!

Ecocardiografia (Fig. 3) este foarte utilă în aprecierea morfologiei și funcției ventriculului drept, în estimarea probabilității prezenței hipertensiunii pulmonare și în diagnosticul diferențial al cauzei hipertensiunii pulmonare cu afectarea secundară a structurii și funcției ventriculului drept (de exemplu, valvulopatii, disfuncția cordului stâng, boli cardiace congenitale).

TABELUL 5. Estimarea probabilității de hipertensiune pulmonară pe baza vitezei jetului de regurgitare tricuspidiană[4]

Viteza jetului de regurgitare tricuspidiană	Parametri suplimentari	Probabilitatea de hipertensiune pulmonară
≤2,8 m/s	Absenți Prezenți	Scăzută Intermediară
2,9-3,4 m/s	Absenți Prezenți	Intermediară Înaltă
>3,4 m/s	Absenți Prezenți	Înaltă Înaltă

Probabilitatea prezenței hipertensiunii pulmonare este apreciată folosind viteza jetului de regurgitare tricuspidiană. O viteză a jetului de regurgitare tricuspidiană >2,8 m/s sugerează prezența hipertensiunii pulmonare. În practică sunt folosiți și parametri ecografici suplimentari pentru a încadra probabilitatea de hipertensiune pulmonară în scăzută, intermediară și înaltă[4].

Elementele ecocardiografice utile în diagnosticul hipertensiunii pulmonare și cordului pulmonar cronic sunt sumarizate în Tabelul 4.

În cazul unei probabilități scăzute trebuie căutată o altă explicație pentru simptomatologia pacientului (un diagnostic alternativ). În cazul unei probabilități intermediare sau înalte de hipertensiune pulmonară, fără o cauză evidentă la examenul ecocardiografic (de exemplu, afectarea cordului stâng, boli cardiace congenitale), trebuie efectuate investigații suplimentare, menite să identifice cauza.

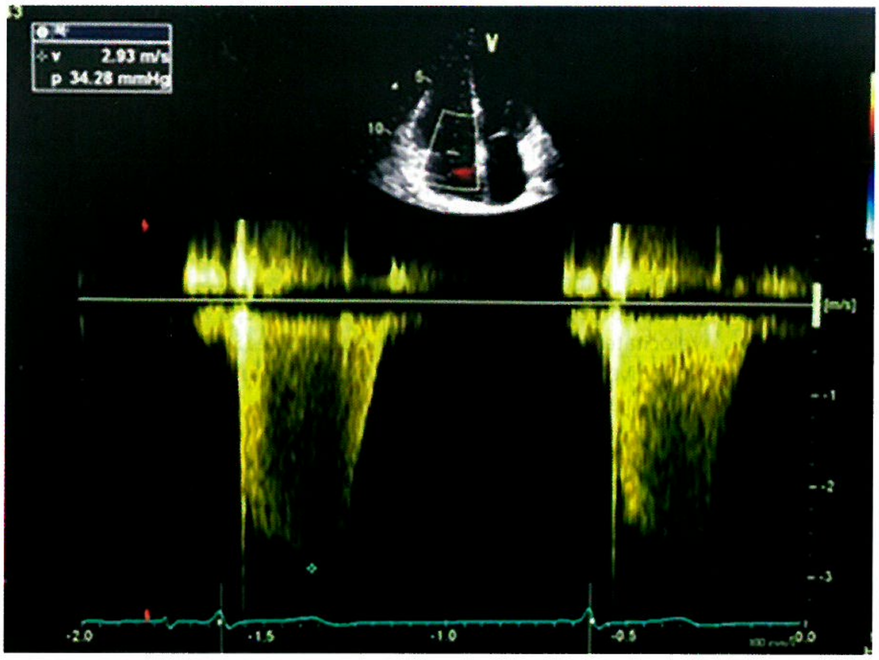


FIGURA 3. Pacientă cu BPOC. Velocitatea maximă a regurgitării tricuspidiene este de 2,93 m/s, iar gradientul ventricul drept-atriu drept 34,28 mm Hg.

Investigațiile paraclinice utile în clarificarea cauzei hipertensiunii pulmonare:

- Teste funcționale respiratorii: spirometria, capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon la nivel pulmonar, poligrafia ventilatorie, gazometria arterială;
- Investigații imagistice: examenul de tomografie computerizată (CT) pulmonară nativă (pentru caracterizarea modificărilor parenchimului pulmonar), angiografia pulmonară CT cu substanță de contrast, scintigrama ventilație/perfuzie (suspiciunea de hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică);
- Bronhoscopia cu lavaj – pentru diagnosticul diferențial al pneumopatiilor interstițiale;
- Teste serologice: anticorpi antinucleari, anticorpi anti-centromer, anti-Ro, anti-Scl 70, anti-La, anticorpi IgG sau IgE specifici unor antigene suspectate a fi cauza bolii pulmonare (de exemplu, în pneumonita de hipersensibilitate), markeri virali hepatitici, anticorpi anti-HIV;
- Biopsia pulmonară – în cazuri selectate în care investigațiile neinvazive sau minim invazive nu au stabilit diagnosticul în bolile pulmonare interstițiale.

Rezonanța magnetică cardiacă este foarte utilă în aprecierea funcției și modificărilor structurale ale cordului. Prin combinarea angiografiei prin rezonanță magnetică de contrast și a imagisticii de perfuzie pulmonară cu imagistica tardivă a miocardului cu gadoliniu se pot obține informații despre vascularizația pulmonară[4,14,16].

Cateterismul cardiac drept reprezintă metoda de elecție pentru diagnosticul și clasificarea hipertensiunii pulmonare (în precapilară, postcapilară, combinată pre- și postcapilară), însă trebuie efectuat în centre specializate, cu experiență. Prin urmare, se recomandă în situațiile în care, în urma investigațiilor neinvazive, nu se reușește clasificarea hipertensiunii pulmonare, iar rezultatul obținut la cateterism poate influența tratamentul. În cordul pulmonar cronic este rareori indicat: pentru diferențierea cordului pulmonar cronic de disfuncția ventriculului stâng (foarte rar) sau atunci când ecocardiografia nu poate aprecia gradul hipertensiunii pulmonare. O presiune arterială pulmonară medie >40 mm Hg este neobișnuită la pacienții cu BPOC și impune căutarea unor cauze prezente concomitent (de exemplu, hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică, afectarea cordului stâng)[4,14].

Testul de efort cardio-pulmonar diferențiază dispneea secundară obstrucției căilor aeriene intraparenchimatoase de dispneea secundară unei rezerve circulatorii insuficiente, cauzate de hipertensiunea pulmonară[4].

Ecografia abdominală este utilă în depistarea unei suferințe hepatice cronice și a hipertensiunii portale. În evoluția cordului pulmonar cronic este folosită pentru a aprecia dimensiunile ficatului și prezența ascitei[4].

Alte analize de laborator. Determinarea hemogramei este obligatorie la pacienții cu cord pulmonar cronic, nivelul hemoglobinei (anemie/policitemie) fiind important în managementul terapeutic al acestor pacienți. Se recomandă efectuarea profilului complet al fierului (sideremie, feritină, saturația transferinei). Testele hepatice (transaminaze, bilirubina, GGT, fosfataza alcalină) oferă informații despre impactul presiunii venoase crescute asupra ficatului. Testele

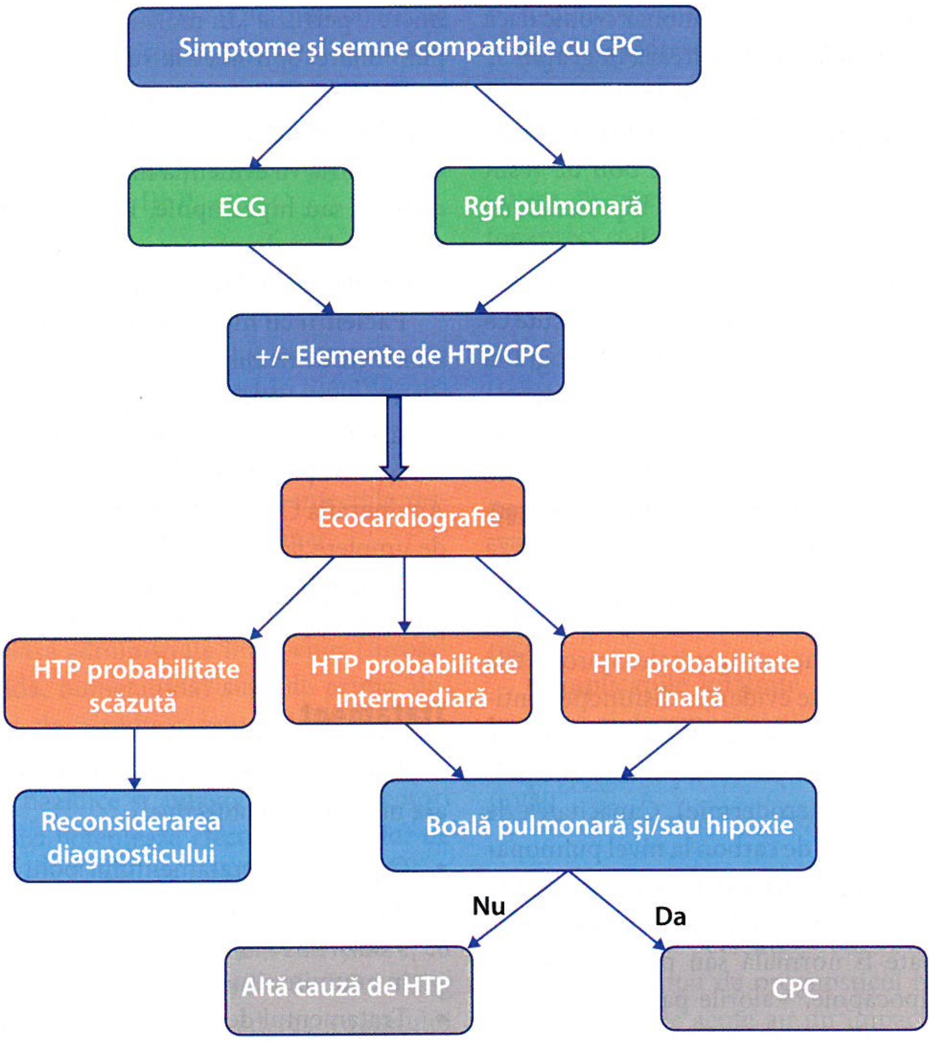

Simptome și semne compatibile cu CPC
ECG
Rgf. pulmonară
+/- Elemente de HTP/CPC
Ecocardiografie
HTP probabilitate scăzută
HTP probabilitate intermediară
HTP probabilitate înaltă
Reconsiderarea diagnosticului
Boală pulmonară și/sau hipoxie
Nu
Da
Altă cauză de HTP
CPC

FIGURA 4. Algoritmul de diagnostic pozitiv în cordul pulmonar cronic.

renale (uree, creatinină, acid uric) și ionograma sunt foarte utile în ghidarea tratamentului în episoadele de decompensare[4].

Peptidele natriuretice (BNP, NT-pro-BNP) sunt produse de miocitele atriale și ventriculare ca răspuns la întindere, însă nu pot face diferența între insuficiența ventriculară dreaptă și cea stângă, între disfuncția acută și cronică sau cea cronică acutizată. Din acest motiv sunt utile pentru monitorizarea pacientului cu cord pulmonar cronic, prin raportarea la nivelul de bază.

Clasificarea bolii

În practică întâlnim pacienți cu **cord pulmonar cronic compensat** sau **decompensat**.

Suprasolicitarea ventriculului drept prin postsarcina crescută are drept rezultat hipertrofia compensatorie a miocardului. În această etapă, pacientul este asimptomatic, prezintă cord pulmonar cronic compensat[1,9,18].

Creșterea progresivă a rezistenței vasculare pulmonare și a presiunii pulmonare medii, prezența hipertrofiei ventriculare drepte amplifică stresul parietal la nivelul ventriculului drept. Pacientul devine simptomatic prin dispnee, inițial la efort, fiind în clasa funcțională NYHA I-II. Nu are semne de insuficiență ventriculară dreaptă, nu prezintă episoade sincopale. În această etapă, cordul pulmonar cronic se menține compensat[18].

Odată cu evoluția bolii și agravarea hipertensiunii pulmonare, ventriculul drept se dilată pentru a reduce stresul parietal. Cuplarea ventriculo-arterială este deficitară, scade debitul cardiac, pacientul devine simptomatic prin dispnee la eforturi mici sau de repaus, ajungând în clasa funcțională NYHA III-IV, poate suferi sincope și prezintă retenție hidro-salină. Pacientul are jugulare turgescente, hepatomegalie de stază, ascită, edeme ale membrelor inferioare. În această situație vorbim despre cordul pulmonar cronic decompensat[1-5,9,14,18].

Diagnosticul diferențial

În cazul unui pacient cu hipertrofie ventriculară dreaptă și/sau insuficiență ventriculară dreaptă, demersul investigațional vizează diagnosticul diferențial al etiologiei hipertensiunii pulmonare. Vom considera că pacientul are cord pulmonar cronic dacă hipertensiunea pulmonară se încadrează în grupul 3.

Pacienții cu hipertensiune pulmonară de grup 1 sunt predominant femei tinere, prezintă anumite caracteristici, în funcție de etiologie: boli de țesut conjunctiv, boli hepatice asociate cu hipertensiune porto-pulmonară, infecție cu HIV, schistosomiază, boli cardiace congenitale, istoric familial de hipertensiune pulmonară, expunere la substanțe cunoscute că induc hipertensiune arterială pulmonară. Radiografia pulmonară, examenul CT pulmonar vor evidenția semne de hipertensiune pulmonară: dilatarea arterei pulmonare și a ramurilor principale, amputarea ramurilor arteriale distale, dilatarea cavităților cardiace drepte. Ecocardiografia pune în evidență viteza crescută a jetului de regurgitare tricuspidiană și alte elemente sugestive pentru insuficiența ventriculară dreaptă sau defecte cardiace congenitale. Spirometria poate fi normală sau poate evidenția disfuncție ventilatorie restrictivă/mixtă în bolile de țesut conjunctiv asociate cu afectare interstițială și hipertensiune pulmonară (de exemplu, sclerodermie). Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon la nivel pulmonar (DLCO) poate fi normală, ușor redusă sau scăzută în hipertensiunea pulmonară secundară sclerodermiei. Gazometria poate fi normală sau poate evidenția hipoxemie și hipocapnie. Valorile parametrilor calculați la cateterismul cardiac drept vor arăta hipertensiune pulmonară precapilară[4].

Pacienții cu hipertensiune pulmonară de grup 2 au vârste mai înaintate, factori de risc cardiovascular și istoric de boli cardiovasculare. Radiografia pulmonară va arăta cardiomegalie, dilatarea cavităților stângi, semne de congestie pulmonară: linii Kerley, edem interstițial, alveolar, efuziune pleurală bilaterală. Ecocardiografia va evidenția, pe lângă elementele de diagnostic ale hipertensiunii pulmonare, și disfuncție sistolică a ventriculului stâng, valvulopatii sau fracție de ejecție normală a ventriculului stâng, modificări structurale, precum hipertrofia ventriculară stângă, dilatarea atrială stângă etc. Dacă se efectuează cateterism cardiac drept, parametrii calculați vor arăta hipertensiune pulmonară postcapilară[4].

Pacienții cu hipertensiune pulmonară de grup 3 au vârste mai înaintate, istoric de fumat, expunere profesională la noxe respiratorii sau la alergeni din mediul înconjurător, pot asocia obezitate morbidă sau elemente clinice și anamnestice sugerând sindromul de apnee în somn. Radiografia pulmonară și examenul CT pulmonar evidențiază, pe lângă modificările de hipertensiune pulmonară, afectarea parenchimului pulmonar: emfizem, opacități de tip „sticlă mată“, opacități reticulare, îngroșarea septurilor interlobulare, bronșiectazii de tracțiune, aspect de „fagure de miere“, perfuzie „în mozaic“, anomalii de dezvoltare pulmonare. Spirometria va decela disfuncție ventilatorie obstructivă, mixtă sau restrictivă, în funcție de boala pulmonară. DLCO este adesea foarte redusă. Gazometria va evidenția hipoxemie însoțită de hipo-, normo- sau hipercapnie. Dacă se efectuează cateterism cardiac drept, parametrii calculați vor indica hipertensiune pulmonară precapilară[4].

Pacienții cu hipertensiune pulmonară de grup 4 au istoric de tromboembolism venos, trombofilii ereditare sau dobândite. Radiografia pulmonară evidențiază semne de hipertensiune pulmonară, scăderea vascularizației în periferie, arii de infarct pulmonar. Angiografia CT cu substanță de contrast arată defecte de umplere la nivelul ramurilor arteriale pulmonare. Cateterismul cardiac drept va arăta hipertensiune pulmonară pre- sau postcapilară[4].

Tratament

Tratamentul pacienților cu cord pulmonar cronic are următoarele obiective:

- Optimizarea tratamentului bolii pulmonare cronice;
- Tratamentul specific al hipertensiunii pulmonare, în anumite situații;
- Tratamentul decompensării acute a cordului pulmonar cronic.

Optimizarea tratamentului bolii pulmonare se va face conform recomandărilor prezentate în capitolele respective. O importanță deosebită o au oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu, flebotomia la pacienții cu poliglobulie secundară și ventilația mecanică noninvazivă la pacienții cu sindrom de apnee în somn și sindroame asociate cu hipoventilație alveolară (vezi capitolele dedicate). De asemenea, pacienții pot fi incluși în programe de reabilitare pulmonară [4].

Pacienții cu hipertensiune pulmonară severă trebuie abordați individualizat. Deși hipertensiunea pulmonară complică evoluția unui număr mare de pacienți cu BPOC, ea este severă în aproximativ 5% din cazuri. Pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară severă aparțin unui fenotip particular, numit fenotipul vascular. S-a constatat că acest grup de pacienți prezintă un nivel crescut al HIF-2 (factorul 2 indus de hipoxie) la nivel pulmonar. Astfel, HIF-2 pare o țintă terapeutică atractivă, urmând a se dovedi dacă supresia sa va aduce beneficii pacienților cu BPOC fenotip vascular[19].

Chirurgia de reducere a volumului pulmonar și transplantul pulmonar ori cardio-pulmonar sunt indicate în situații particulare.

Tratamentul specific al hipertensiunii pulmonare cu agenți vasodilatatori are indicații foarte limitate la pacienții cu hipertensiune pulmonară de grup 3 și cord pulmonar cronic. Conform ultimului ghid european de hipertensiune pulmonară, treprostinil inhalator poate fi luat în considerare la pacienții cu boală pulmonară interstițială și hipertensiune pulmonară (indicație de clasa IIb)[4].

Tratamentul decompensării acute a cordului pulmonar cronic

Decompensarea acută a cordului pulmonar cronic are, în general, un factor declanșator. Identificarea acestuia și tratamentul adecvat sunt deosebit de importante. Cel mai adesea, triggerele sunt reprezentate de tahiaritmiile supraventriculare, infecțiile respiratorii sau tromboembolismul pulmonar.

Tratamentul diuretic constituie prima linie terapeutică în cordul pulmonar cronic decompensat acut. Diureticele de ansă administrate intravenos (furosemidă, torasemidă, bumetanidă) sunt de prima alegere, cu scopul de a reduce suprasolicitarea prin presarcină crescută a ventriculului drept disfuncțional. Diureticele tiazidice și antagoniștii de receptori mineralocorticoizi potențează efectul diureticelor de ansă și contribuie la depășirea rezistenței la diuretice. Scăderea presarcinii ventriculului drept are drept rezultate reducerea interdependenței ventriculare, cu ameliorarea umplerii diastolice a ventriculului stâng și creșterea debitului cardiac, scăderea volumului regurgitării tricuspidiene și a congestiei sistemice.

Disfuncția sistolică ventriculară dreaptă severă determină un debit cardiac scăzut, ce va duce la scăderea presiunii de perfuzie periferică, cu apariția disfuncției multiple de organ (renală, hepatică, intestinală). Debitul cardiac scăzut impune deseori folosirea agenților inotropi (de exemplu, dobutamina). Există studii care au arătat un efect mai redus decât cel așteptat la pacienții cu cord pulmonar cronic, din cauza reducerii receptorilor β1 adrenergici. Doza va fi titrată pornind de la 2,5 mg/kg/min., cu creșterea progresivă până la dispariția semnelor de hipoperfuzie tisulară. Pacienții cu disfuncție ventriculară dreaptă severă vor necesita și suport vasopresor cu noradrenalină, pentru a restabili presiunea de perfuzie periferică.

Ultrafiltrarea și septostomia atrială pot fi soluții în cazul răspunsului inadecvat la diuretice, în cazurile severe, în care, în ciuda managementului conservator corect condus, nu se obține ameliorarea (insuficiența cardiacă dreaptă refractară). Se poate recurge la suport vital extracorporal (oxigenare prin membrana extracorporală), uneori ca punte (*bridging*) pentru transplantul pulmonar (uni- sau bilateral) ori transplantul cord-pulmon[4,9,14,18].

Evoluție. Complicații

Evoluția pacienților cu cord pulmonar cronic este legată de severitatea și evoluția bolii pulmonare cronice.

Complicațiile întâlnite sunt aritmiile supraventriculare și decompensările acute, care pot fi deosebit de severe, mergând până la disfuncție multiplă de organ[1,4,9,18].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul pacienților cu cord pulmonar cronic este influențat de prognosticul bolii pulmonare. Decompensările acute au un impact negativ asupra supraviețuirii, constituind principala cauză de deces la acești pacienți.

Instrumentele cele mai utile pentru monitorizarea pacienților cu cord pulmonar cronic sunt ecocardiografia și peptidele natriuretice (BNP, NT-pro-BNP). Monitorizarea bolnavului cu cord pulmonar cronic ar trebui efectuată la vizitele de monitorizare a bolii pulmonare cronice, alături de testele funcționale respiratorii. După un episod de decompensare acută a cordului pulmonar cronic este foarte importantă evaluarea funcției ventriculului drept, pentru aprecierea gradului de reversibilitate și remisiunea congestiei.

DE REȚINUT

- Sintagma „cord pulmonar“ are rolul de a sublinia legătura de cauzalitate între afectarea structurală și funcțională a ventriculului drept și afectarea pulmonară. Așadar, cordul pulmonar cronic apare în hipertensiunea pulmonară de grup 3, asociată bolilor pulmonare și/sau hipoxiei [1–4].
- Cateterismul cardiac drept reprezintă metoda de elecție pentru diagnosticul și clasificarea HTP (în precapilară, postcapilară, combinată pre- și postcapilară), însă trebuie efectuat în centre specializate, cu experiență.
- În practică întâlnim pacienți cu cord pulmonar cronic compensat sau decompensat.
- Tratamentul pacienților cu CPC are următoarele obiective: optimizarea tratamentului bolii pulmonare cronice, în anumite situații, tratamentul specific al HTP, și tratamentul decompensării acute a CPC.

Bibliografie

1. Gaine SP, Peacock AJ, Naeije R. The Right Heart. (Gaine SP, Naeije R, Peacock AJ. eds). Springer International Publishing: *Cham*. 2021.doi: 10.1007/978-3-030-78255-9.
2. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart.* 2003;89(2):225–230.
3. Rubin LJ. Cor pulmonale revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(12):1112–1113.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618–3731.
5. Garrison DM, Pendela VS, Memon J. Cor pulmonale. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430739/.
6. Aguirre-Franco C, Torres-Duque CA, Salazar G, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in COPD patients living at high altitude. *Pulmonology.* 2022;S2531-0437(22)00004-6.
7. Opitz I, Ulrich S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema patients: prevalence, therapeutic options and pulmonary circulatory effects of lung volume reduction surgery. *J Thorac Dis.* 2018;10(S23):S2763–S2774.
8. Masa JF, Pépin J-L, Borel J-C, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *European Respiratory Review.* 2019;28(151):180097.
9. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right ventricular failure. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(12):1111–1125.
10. Recavarren S. The preterminal arterioles in the pulmonary circulation of high-altitude natives. *Circulation.* 1966;XXXIII(2) n.d.
11. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(3):261–272.
12. Xu W, Janocha AJ, Erzurum SC. Metabolism in pulmonary hypertension. *Annu Rev Physiol.* 2021;83(1):551–576.
13. Brittain EL, Talati M, Fessel JP, et al. Fatty acid metabolic defects and right ventricular lipotoxicity in human pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2016;133(20):1936–1944.
14. Ginghină C. Cordul pulmonar cronic. În Mic Tratat de Cardiologie, Editura Academiei Române, 2010.
15. Goerne H, Batra K, Rajiah P. Imaging of pulmonary hypertension: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):279–296.
16. Grünig E, Peacock AJ. Imaging the heart in pulmonary hypertension: an update. *European Respiratory Review.* 2015;24(138):653–664.
17. Ginghină C, Popescu BA, Jurcuț R. Hipertensiunea pulmonară și funcția ventriculului drept. În Esențialul în Ecocardiografie, Editura Medicală Antaeus, 2013.
18. Savale L, Weatherald J, Jaïs X, et al. Acute decompensated pulmonary hypertension. *European Respiratory Review.* 2017;26(146):170092.
19. Myronenko O, Foris V, Crnkovic S, et al. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular „switch" between the vascular and airway phenotypes? *European Respiratory Review.* 2023;32(167):220173.

Capitolul 22
Insuficiența cardiacă cronică

Vlad-Sabin Ivan, Dana-Roxana Buzaş, Daniel Florin Lighezan

Definiție

În decursul timpului s-a încercat de nenumărate ori găsirea unei definiții exacte a acestei entități clinice, însă complexitatea, eterogenitatea și evoluția temporală în cazul aceluiași pacient fac ca nicio definiție oferită până acum să nu cuprindă în totalitatea ei spectrul vast de manifestări clinice, mecanisme fiziopatologice identificate sau concepte fundamentale.

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă un sindrom clinic complex ce rezultă din incapacitatea mușchiului cardiac de a asigura debitul cardiac optim. Afectarea structurală și/sau funcțională a umplerii cardiace ori a capacității de ejecție este responsabilă de constelația de semne și simptome observate în cadrul acestui sindrom[1].

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) definește IC ca un sindrom clinic manifestat prin simptome cardinale (dispnee la efort, oboseală) cu sau fără semne (edeme periferice, presiune venoasă jugulară crescută, stază pulmonară), ce rezultă dintr-o anomalie structurală sau funcțională a inimii. Presiunile crescute intracardiace și/sau debitul cardiac care nu se adaptează la nevoile de moment ale organismului (de exemplu, efort fizic) sunt responsabile de manifestările clinice menționate[2].

Date epidemiologice

IC reprezintă în acest moment o problemă majoră de sănătate publică, consumând resurse importante pentru diagnostic, tratamentul medical, intervențional și chirurgical. Se estimează că, la ora actuală, prevalența este cuprinsă între 2,4 și 3% din populația generală în țările dezvoltate, cu estimări sigure de creștere în deceniile următoare[3].

Datele publicate din *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES)[4] arată o creștere a prevalenței IC în Statele Unite ale Americii, de la 6 milioane de indivizi adulți afectați cu vârsta >20 de ani în perioada 2015-2018 la 6,7 milioane de indivizi în perioada 2017-2020[4]. Estimările actuale sugerează o creștere cu peste 46% până în 2030, depășind pragul de 8 milioane de persoane[4].

Incidența rezultată din studiile *The Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) sugerează o proporție cuprinsă între 6 și 7,9‰ din indivizii cu vârsta de peste 45 de ani și de 21% în populația cu vârsta de peste 65 de ani[5].

În ultima perioadă s-a observat o modificare a prevalenței fenotipului de IC, probabil datorită unui cumul de factori sociali, alimentari, tratament al unor afecțiuni implicate în etiopatogenie (de exemplu, hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie etc.). Astfel, incidența IC cu fracție de ejecție scăzută (ICFER) este în scădere [IRR 0,80 (95% CI, 0,69–0,93)], în timp ce incidența IC cu fracție de ejecție păstrată (ICFEP) este în creștere [IRR 1,53 (95% CI, 1,30–1,79)][6].

În funcție de fenotipul insuficienței cardiace, datele din *Cardiovascular Health Study* (CHS), *Framingham Health Study* (FHS), *Prevention of REnal and Vascular ENd-stage Disease* (PREVEND), incidența la 10 000 persoane-ani a fost de 34,9 pentru ICFER, 6,7 pentru IC cu fracție de ejecție ușor redusă, respectiv 26,9 pentru ICFEP. Mortalitatea globală este de 459 de ani la 10 000 persoane-ani[7] .

Etiopatogenie

Clasic, IC a fost împărțită în fenotipuri a căror fundamentare este bazată pe capacitatea de ejecție a ventriculului stâng (fracția de ejecție a ventriculului stâng, FEVS), dar manifestările clinice observate se găsesc pe tot spectrul FEVS, astfel că, la ora actuală, este larg acceptată clasificarea ESC a insuficienței cardiace, împărțită în trei categorii (Tabelul 1, adaptat după ESC[1,8]):

- IC cu FEVS redusă ≤40% (ICFER).
- IC cu FEVS ușor redusă 41-49%.
- IC cu FEVS păstrată ≥50% (ICFEP).

Termenii din trecut precum IC „sistolică" sau „diastolică" au ieșit din uzul clinic, actuala împărțire

TABELUL 1. Clasificarea IC (adaptat după ESC)

Tip IC		ICFER	IC cu FEVS ușor redusă	ICFEP
Criterii	1	Simptome ± semne	Simptome ± semne	Simptome ± semne
	2	FEVS ≤40%	FEVS = 41-49%	FEVS ≥50%
	3			Elemente structurale și/sau funcționale specifice afectării cardiace, evidențiate prin disfuncție diastolică de ventricul stâng sau presiuni crescute de umplere ori peptide natriuretice crescute

fiind mai utilă din punct de vedere al stratificării riscului pacienților și al tratamentului sau monitorizării lor. De asemenea, clasificarea funcțională NYHA, care se bazează mai mult pe simptomatologie, este încă larg utilizată în practica curentă, însă are marele dezavantaj că poate subestima severitatea decompensării cardiace la unii pacienți cu simptome aparent minore.

Etiopatogenia IC este complexă, multe din mecanismele implicate fiind incomplet elucidate și, deseori, atât ICFER, cât și ICFEP au puncte comune fiziopatologice, dar care prezintă fenotipuri clinice complet diferite. Etiologia IC este prezentată în Tabelul 2.

În urma unui eveniment cardiac care afectează capacitatea de pompă a inimii, fie prin reducerea masei contractile (de exemplu, infarct miocardic acut), fie prin alterarea capacității de generare a forței, ca de exemplu încărcarea presională sau volumetrică ca urmare a unei valvulopatii, efectul final îl reprezintă reducerea capacității de pompă.

Patogeneza insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă include de obicei un eveniment index care induce o amputare a capacității ejecționale a ventriculului stâng. Mecanismele compensatorii inițiate prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), citokinele secretate sau activarea adrenergică, deși inițial au efect de menținere a funcției sistolice, devin deficiente pe termen lung. Activarea exagerată sau de durată a acestor mecanisme induce leziuni de organ-țintă și remodelare patologică. Fig. 1 cuprinde reprezentarea schematică a procesului fiziopatologic esențial în dezvoltarea insuficienței cardiace.

Indiferent de natura evenimentului care a declanșat procesul de leziune cardiacă, efectul îl reprezintă o scădere a FEVS, pacienții rămânând mult timp asimptomatici, în cele mai multe cazuri, o perioadă variabilă. Mecanismul inițial vasoconstrictor, ca urmare a reducerii funcției de pompă, prin SRAA și activarea neuro-hormonală asigură debitul cardiac prin creșterea retenției hidro-saline și, respectiv, a contractilității. Aceste două mecanisme declanșează, la rândul lor, o serie de mecanisme ce produc molecule vasodilatatoare care să combată într-o anumită măsură mecanismele inițiale. Printre ele se numără peptidele natriuretice atriale (ANP) și cerebrale (BNP), bradikinina, prostaglandinele (PGI$_2$ si PGE$_2$) și oxidul nitric (NO). În degradarea acestor molecule vasodilatatoare intervine neprilisina, care este o peptidază membranară[11-14].

TABELUL 2. Etiologia IC

ICFER	Boală coronariană aterosclerotică • Infarct miocardic • Cardiopatie ischemică Încărcare presională cronică • Hipertensiune arterială • Stenoză aortică • Stenoză mitrală Încărcare volumetrică cronică • Regurgitare valvulară importantă hemodinamic • Șunturi intracardiace • Fistule arterio-venoase Cord pulmonar cronic Afecțiuni vasculare pulmonare Cardiomiopatii congenitale dilatative non-ischemice Mecanism toxic: • Medicamentos • Toxic: droguri, alcool • Viral Bradi-/tahiaritmii
ICFEP și IC cu FEVS moderat redusă	Hipertrofie: • Cardiomiopatii hipertrofice primare • Hipertensiune arterială Fibroză endomiocardică Îmbătrânirea fiziologică Cardiomiopatii restrictive Cardiomiopatii infiltrative: • Amiloidoza • Hemocromatoza • Sarcoidoza
Insuficiența cardiacă în situații particulare	Stări de debit crescut • Fistule arterio-venoase Afecțiuni metabolice • Tireotoxicoza Afecțiuni nutriționale • Beri-beri • Anemia cronică

Aceste căi fiziopatologice modulează un răspuns fiziologic de menținere a debitului cardiac, însă nu se știe cu exactitate care este motivul pentru care la un anumit moment după evenimentul-index, care poate fi variabil ca durată (ani de zile), pacienții devin simptomatici, balanța înclinând în favoarea căilor vasoconstrictoare[15].

Remodelarea ventriculară stângă este inițiată la nivel molecular și celular prin câteva mecanisme parțial

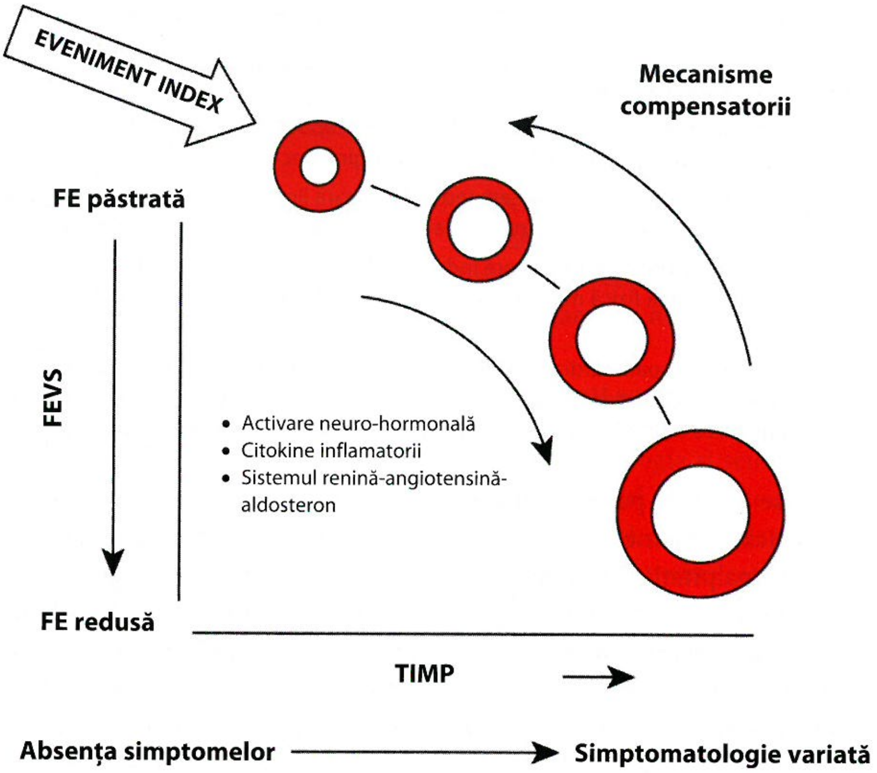


FIGURA 1. Patogeneza insuficienței cardiace cu FEVS redusă
(adaptat după Harrison's Principles of Internal Medicine ed. 20, Kasper, DL, Fauci, AS, Hauser, SL, Longo, DL, Jameson, JL. & Loscalzo, J, p. 1764)

elucidate la ora actuală. Hipertrofia miocitelor, alterarea proprietăților contractile, accelerarea necrozei, apoptozei și autofagiei cardiomiocitelor, desensibilizarea adrenergică, metabolismul energetic alterat al cardiomiocitelor și dezorganizarea arhitecturii matricei extracelulare sunt doar câteva din mecanismele implicate în patogeneza ICFER. Întinderea mecanică a miocitelor, noradrenalina, endotelina, angiotensina II, factorii de necroză tumorală sau radicalii liberi sunt direct răspunzători de efectele negative asupra cordului, parțial explicate de efectul unor medicamente deja utilizate în IC. Inhibitorii de enzimă de conversie, inhibitorii de neprilisină, beta-blocantele țintesc anumite căi fiziopatologice menționate[16-20].

Căile fiziopatologice alterate induc modificări ale transcripției și post-transcripției la nivelul genelor ce reglează cuplajul excitație-contracție, induc reducerea captării de Ca^{2+} la nivelul reticulului sarcoplasmatic miocitar prin hiperfosforilarea receptorului de rianodină, ce se traduce prin pierderea calciului de la nivel sarcoplasmatic. De asemenea, este observată și o reducere a α-miozinei și o creștere a expresiei β-miozinei, care alterează legăturile dintre sarcomere și matricea extracelulară[21].

Tabloul clinic

În evaluarea pacientului cu IC cronică, identificarea etiologiei este foarte importantă, deoarece ghidează întregul management al cazului, protocolul terapeutic ulterior și monitorizarea pacientului, motiv pentru care este utilă aflarea istoricului pacientului referitor la eventuale comorbidități:

- Infarct miocardic vechi și boală coronariană ischemică
- Boli valvulare ± afectare reumatismală în antecedente
- Consum de alcool, droguri
- Hipertensiune arterială
- Diabet zaharat
- Dislipidemie
- Boli de colagen, miopatii, boli inflamatorii
- Boală tiroidiană, feocromocitom
- Istoric de chimioterapie sistemică sau radioterapie toracică
- Sindrom de apnee în somn

Binecunoscuta clasificare NYHA (*New York Heart Association*) (Tabelul 3) este utilă în cuantificarea simptomatologiei pacienților cu IC. Așadar, dispneea, un simptom cardinal al IC, este un marker al insuficienței ventriculare stângi și poate lua diferite forme: dispnee de efort (efortul depus poate varia considerabil ca intensitate până când se instalează dispneea), ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, dispnee de repaus sau chiar edem pulmonar acut, dar există și o serie de alți factori care contribuie într-o anumită măsură la dezvoltarea unor fenotipuri de IC (Tabelul 4).

Trebuie menționat că există o variabilitate interpersonală foarte mare a senzației subiective de dispnee pe care o persoană o resimte, iar un efort asemănător poate induce o senzație de dispnee diferită.

TABELUL 3. Clasificarea funcțională NYHA (Adaptat după *Diseases of the Heart and Blood Vessels; Nomeclature and Criteria for Diagnosis, 6th ed. Boston, 1964, p. 114*)

Capacitatea funcțională	Evaluare obiectivă
Clasa I	Pacienți cu boală cardiacă, dar fără limitarea capacității de efort fizic. Activitatea fizică uzuală nu induce oboseală, palpitații, dispnee sau angină pectorală.
Clasa II	Pacienți cu boală cardiacă, care induce o ușoară limitare a efortului fizic. Fără simptomatologie de repaus. Activitatea fizică uzuală poate induce oboseală, palpitații, dispnee sau angină pectorală.
Clasa III	Pacienți cu boală cardiacă care induce limitarea marcată la efort. Fără simptomatologie de repaus, dar activitatea fizică mai puțină decât cea uzuală induce oboseală, palpitații, dispnee sau angină pectorală
Clasa IV	Pacienți cu boală cardiacă la care efortul fizic induce disconfort și imposibilitatea desfășurării oricărei activități fizice. Simptomele de IC și angină pectorală pot fi prezente și în repaus. Orice activitate fizică depusă poate crește gradul disconfortului resimțit.

Alte simptome descrise de către pacient cuprind senzația de apăsare toracică, presiune intratoracică, durere de tip anginos sau palpitații. Prezența unor semne sau simptome noncardiace poate sugera o afectare subiacentă cardiacă, mai ales în cadrul unei anamneze eficiente, pacienții putând relata anorexie, greață, scădere ponderală, senzație de balonare, oboseală, oligurie, nicturie. De asemenea, se pot decela și simptome și semne neuro-psihiatrice, care pot varia de la anxietate excesivă până la confuzie.

Simptomele sunt cu atât mai evidente cu cât FEVS este mai afectată, variind de la imposibilitatea de a desfășura minime eforturi până la simptomatologia complet atipică, la pacienții vârstnici a căror fracție de ejecție este păstrată.

Dispneea de efort trebuie diferențiată la pacienții cu IC de dispneea cauzată de efortul uzual, prin faptul că pragul dispneic este mult mai scăzut la pacienții cu afectare cardiacă subiacentă. Corelarea afectării funcției ventriculului stâng nu este liniară cu gradul dispneei de efort, iar la pacienții predominant sedentari această dispnee de efort nu poate fi cuantificată. La pacienții activi se poate stabili dacă la eforturi anterioare asemănătoare a fost sau nu prezentă dispneea de efort în același grad.

Ortopneea este un simptom precoce al IC, fiind definită ca dispneea ce apare în clinostatism și se ameliorează la ridicarea trunchiului. De asemenea, numărul pernelor utilizate este un marker al agravării IC. Mecanismul fiziopatologic implicat în ortopnee presupune că inima cu funcția de pompă alterată nu poate prelua volumul sangvin suplimentar, care se redistribuie intratoracic ca urmare a modificării poziției din ortostatism în clinostatism, iar presiunea în venele și capilarele pulmonare, crescută ca urmare a preluării volumului suplimentar, induce edem pulmonar interstițial și rezistență la flux, manifestate ca dispnee. În inima normală, acest volum suplimentar poate fi preluat de cord prin mecanismul Frank-Starling intact, însă inima cu ventriculul stâng insuficient funcționează pe zona de platou a acestuia.

Dispneea paroxistică nocturnă trezește pacientul din somn, apare după câteva ore de somn și se asociază cu senzație de sufocare și anxietate în diferite grade. Asociază un grad de bronhospasm și are o durată mai lungă a episodului (până la 30 de minute), spre deosebire de ortopnee, care se ameliorează relativ rapid după ridicare. Dispneea de repaus are mai multe mecanisme implicate, printre care creșterea rezistenței la flux prin edemul interstițial alveolar, creșterea presiunii în capilarul pulmonar sau mecanismele catabolice ce reduc masa și forța musculară, fiind în principal un simptom al decompensării sau al bolii avansate.

Respirația Cheyne-Stokes (respirația ciclică) apare la aproximativ 40% din pacienții cu IC avansată și se asociază cu debitul cardiac scăzut, puse pe seama sensibilității crescute a centrilor respiratori la $PaCO_2$ arterială.

Presiunea intratoracică sau durerea toracică, cu și fără palpitații, poate rezulta fie din episoade de ischemie, fie din creșterea presiunilor de umplere sau scăderea debitului cardiac, în timp ce palpitațiile pot fi secundare unor episoade de tahicardie sinusală ori, mai frecvent, unor episoade de fibrilație atrială sau tahiaritmii ventriculare.

Oboseala este resimțită de obicei ca o senzație de greutate în membre, secundară hipoperfuziei musculaturii scheletice, fiind mai constantă în ICFER.

Între semnele obiective pot fi identificate la nivel pulmonar semne de congestie, raluri de stază și wheezing sau abolirea murmurului vezicular în caz de revărsat lichidian pleural, semne de IC dreaptă (fie în contextul IC globale, fie, mai rar, izolată), distensia venelor jugulare, pulsații hepatice și reflux hepato-jugular, iar în faze avansate, pot fi prezente ascita, hepatomegalia dureroasă prin congestia ficatului. Edemul este de obicei simetric, lasă godeu, însă este dependent de mai mulți factori: poziție, tratamentul diuretic anterior; localizarea este predominant la nivelul gleznelor și zonelor pretibiale, însă la pacienții imobilizați poate fi presacrat sau scrotal.

TABELUL 4. **Factorii de risc pentru IC și posibilele intervenții**

Factori de risc atribuibili	Măsuri preventive
Sedentarismul	Activitate fizică regulată
Fumatul	Întrerupere
Obezitatea	Activitate fizică, dietă, eventual chirurgia obezității
Consumul de alcool	Reducerea consumului
Gripa, pneumonia	Vaccinare
Chimioterapia	Reducerea dozelor, monitorizare regulată, schimbarea liniilor de tratament
Radioterapia	Adaptarea dozei, reducerea zonei iradiate
Hipertensiunea arterială	Modificarea stilului de viață, tratament specific
Dislipidemia	Dietă, statine
Diabetul zaharat	Dietă, modificarea stilului de viață, inhibitori ai SGLT2

Auscultatoriu cardiac pot fi decelate apariția tahicardiei sinusale, zgomotul Z3 (galop protodiastolic) și accentuarea componentei P2 sau diminuarea intensității zgomotelor. La pacienții care prezintă hipertrofie ventriculară, șocul apexian poate fi deplasat înspre zona axilară, iar la pacienții cu hipertrofie ventriculară dreaptă, șocul apexian prelungit poate fi palpat pe marginea sternală stângă. De asemenea, pot fi identificate sufluri organice sau funcționale, în funcție de etiologie, fie prin mecanisme dilatatorii, fie prin mecanisme degenerative.

Între semnele generale pot fi evidențiate creșterea ponderală rapidă sau scăderea ponderală, concomitent cu instituirea tratamentului cu diuretice, scăderea ponderală cu anorexie și care poate evolua în fazele avansate spre cașexie, cu pierderea masei musculare, greață, balonare, cianoză periferică sau centrală, paloare. Odată instalată, cașexia reprezintă un semn major de prognostic negativ, mecanismele implicate fiind probabil multifactoriale.

De asemenea, pot fi prezente simptome și semne neurologice, în special la vârstnicii cu vase intens aterosclerotice, care reduc perfuzia cerebrală: confuzie, dezorientare sau modificări ale somnului.

Investigații paraclinice

Simptomatologia și semnele clinice, deși nespecifice, sunt uneori suficiente pentru a stabili diagnosticul de IC, însă diagnosticul de certitudine necesită obiectivarea disfuncției cardiace.

În diagnosticul paraclinic al IC intră explorări electrice, imagistice, analize de laborator, investigații invazive, unii pacienți necesitând multiple investigații pentru o imagine clară și de ansamblu a afecțiunii.

Electrocardiograma

O electrocardiogramă normală exclude practic posibilitatea unei afectări cardiace structurale tipice de IC[10], în timp ce anumite anomalii identificate sugerează practic într-o mare măsură acest diagnostic (de exemplu, prezența BRS) (Fig. 2).

Electrocardiograma în 12 derivații este cea mai uzuală investigație cardiologică, o electrocardiogramă normală face improbabilă prezența IC[9]. Prezența undelor Q, a hipertrofiei ventriculare stângi, a fibrilației atriale poate identifica etiologia și ghidează tratamentul. De asemenea, trebuie evaluată durata complexului QRS, pentru instituirea unei eventuale terapii de resincronizare, iar utilizarea unor

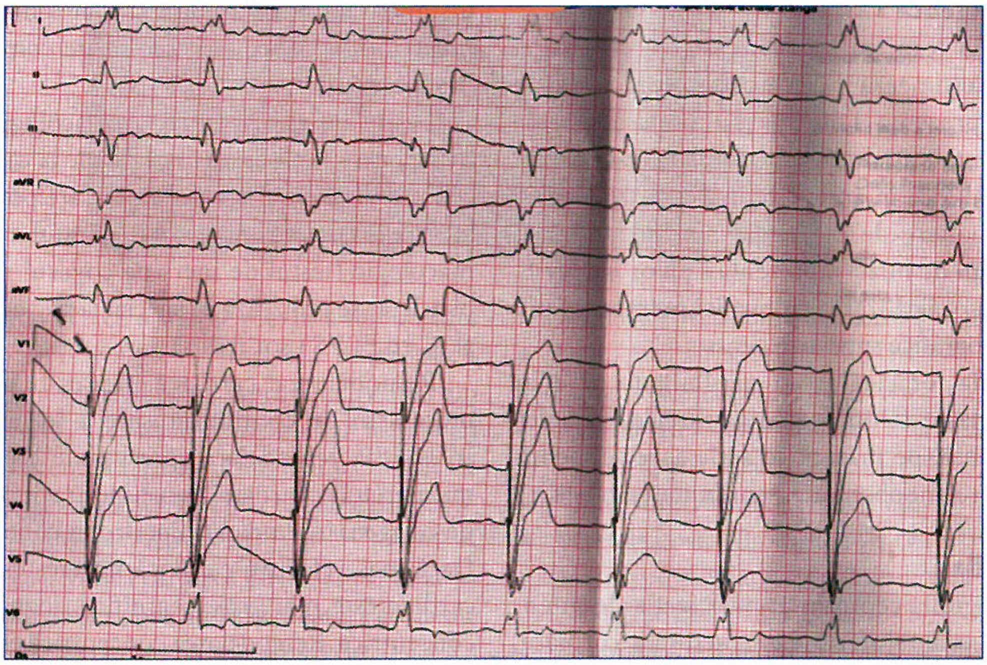


FIGURA 2. ECG cu modificări sugestive de IC. Blocul major de ramură stângă sugerează afectare structurală cardiacă.

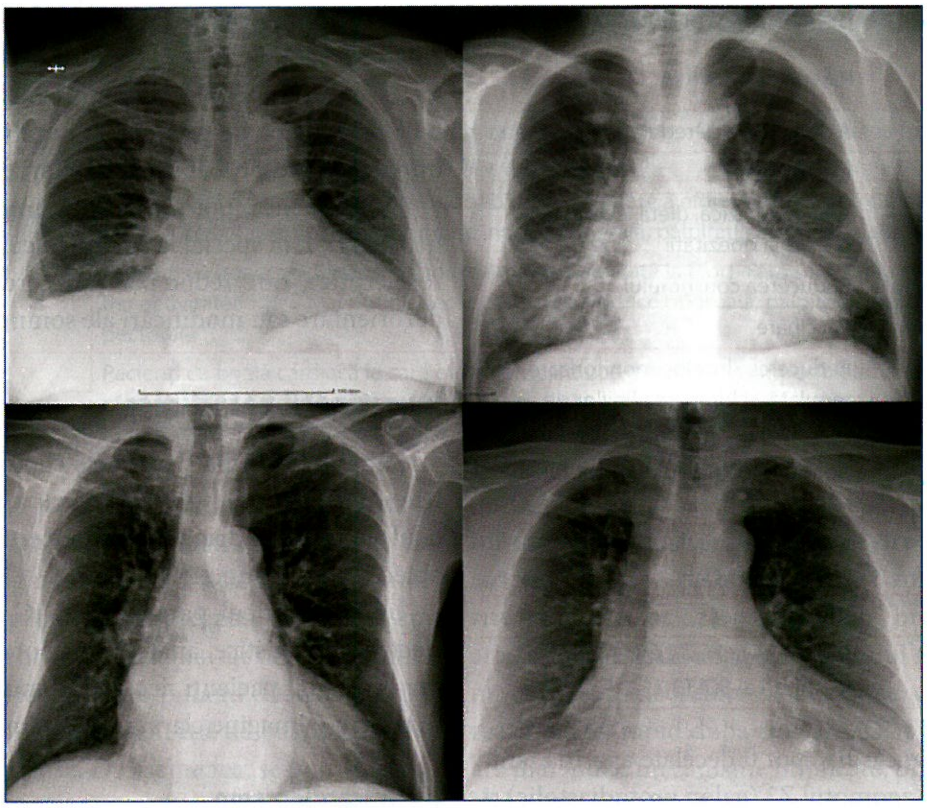


FIGURA 3. Aspecte de stază pulmonară și cardiomegalie în IC.

investigații de evaluare strict a ritmului cardiac poate evidenția eventuale cauze tahiaritmice.

Fibrilația atrială este raportată într-o proporție crescută la pacienții cu IC, prevalența fiind între 20 și 40%, fiind aritmia cea mai frecventă la pacienții cu IC și frecvent este o cauză de decompensare, două treimi din pacienți având la un moment dat un episod aritmic[50].

Electrocardiograma trebuie efectuată anual pentru monitorizare și eventual pentru identificarea alungirii complexului QRS, care ar presupune instituirea terapiei de resincronizare.

Radiografia toracică

Radiografia toracică apreciază starea circulației pulmonare și estimează indicele cardio-toracic. Poate fi detectată prezența hilurilor pulmonare mărite, a edemului interstițial sau a acumulărilor libere în spațiul pleural, dar în același timp pot fi evaluate și cauzele pulmonare de dispnee. Aspectul de edem alveolar („aripi de liliac"), prezența liniilor Kerley B, cardiomegalia, apicalizarea circulației pulmonare pot fi semne radiografice sugestive pentru IC.

Radiografia toracică are o sensibilitate de doar 70% în detectarea IC în prezența semnelor radiologice puține, însă, pe măsură ce acele aspecte menționate anterior sunt observate, sensibilitatea crește[51].

Ecocardiografia

Ecocardiografia reprezintă investigația de intenție pentru a evalua afectarea structurală cardiacă, deoarece permite aprecierea funcției contractile, a cineticii, a dimensiunilor cavităților, a hipertrofiei ventriculare, iar modul Doppler permite evaluarea gradientelor transvalvulare și prezența stenozelor și a regurgitărilor valvulare. De asemenea, pot fi cuantificate funcția ventriculară dreaptă și presiunea estimată la nivelul arterei pulmonare, precum și prezența eventualelor malformații congenitale.

Fenotiparea IC bazată doar pe fracția de ejecție reprezintă o abordare tradițională, în ultimul timp ieșind în prim-plan o serie de metode noi de evaluare ecocardiografică a fracției de ejecție. Tehnica *speckle-tracking* este o metodă mai eficientă de a depista disfuncții sistolice ușoare, mai ales în situația unei hipertrofii ventriculare care poate compensa o disfuncție sistolică.

Testul de efort cardiac farmacologic sau nefarmacologic se utilizează la persoane la care se suspicionează o ischemie subiacentă și care pot fi candidate la revascularizarea miocardică. Testul de efort nefarmacologic (testul de mers pe covorul rulant sau pe bicicletă) se utilizează în special la pacienții cu ICFEP și IC cu FEVS ușor redusă.

Remodelarea cardiacă reprezintă principalul mecanism de contrabalansare a leziunii cardiace. În ICFEP, remodelarea presupune creșterea grosimii peretelui cardiac prin hipertrofie și depunerea de colagen, însemnând hipertrofia concentrică a VS. Dacă masa efectivă cardiacă nu crește, dar peretele cardiac este mai gros, semnifică doar remodelarea concentrică. Remodelarea concentrică este detrimentală, 35% din pacienții cu ICFEP având hipertrofie

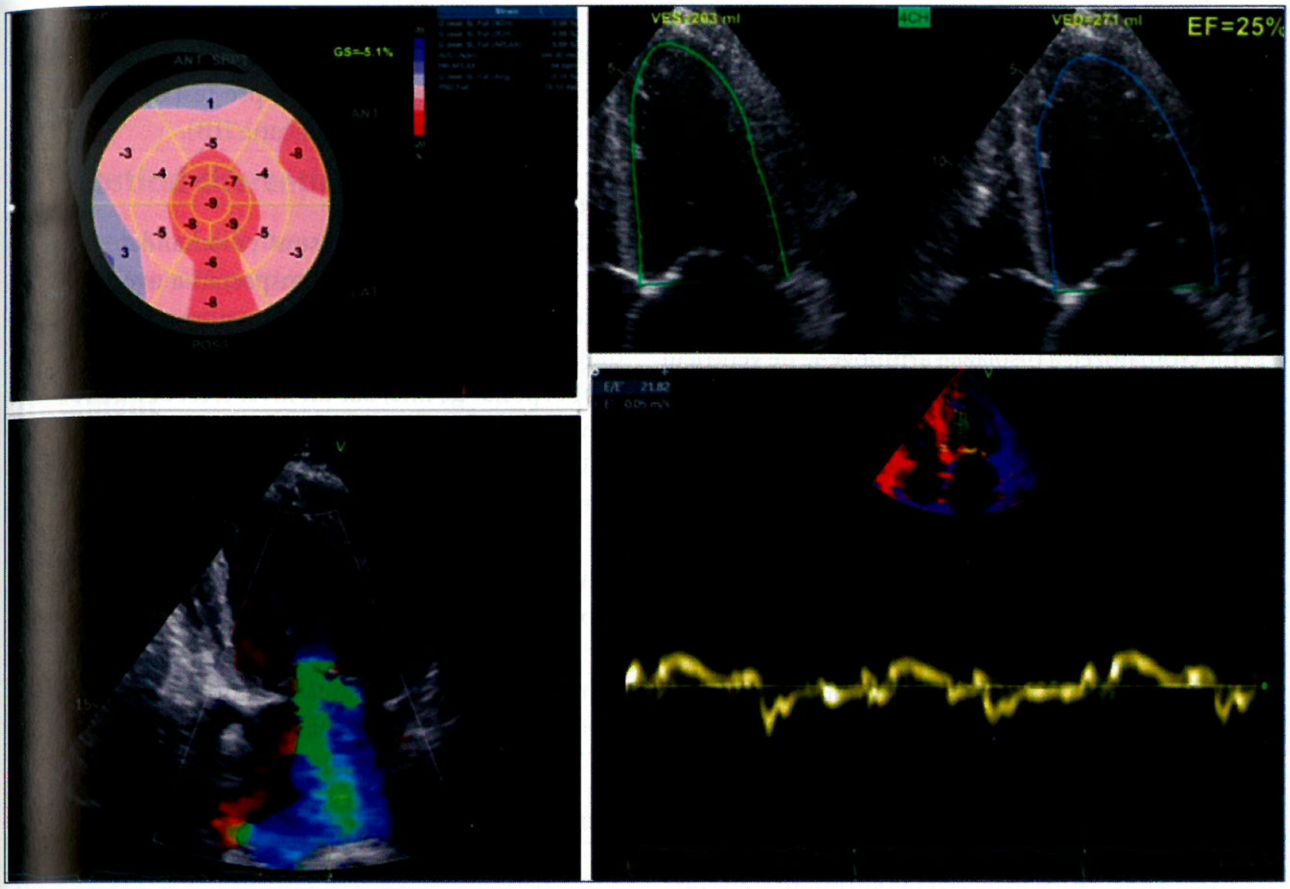
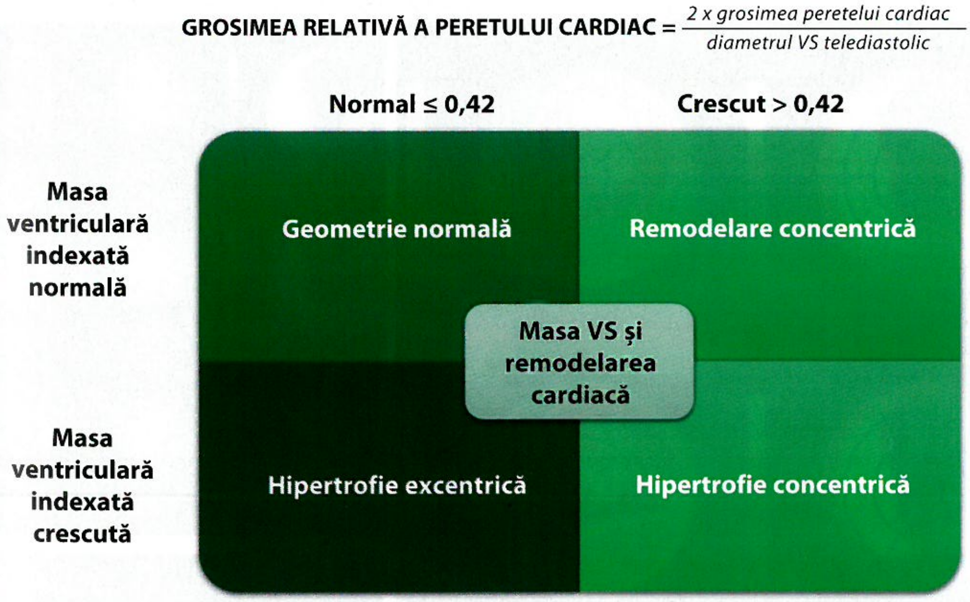


FIGURA 4. Aspect imagistic ecografic de ICFER; *stânga sus* – *global strain* redus 5,1%; *dreapta sus* – măsurarea prin planimetrie a FE; *stânga jos* – regurgitare mitrală severă ischemică; *dreapta jos* – Doppler tisular cu raportul E/E' 21,82.



GROSIMEA RELATIVĂ A PERETELUI CARDIAC $= \frac{\textit{2 x grosimea peretelui cardiac}}{\textit{diametrul VS telediastolic}}$

	Normal ≤ 0,42	**Crescut > 0,42**
Masa ventriculară indexată normală	Geometrie normală	Remodelare concentrică
Masa ventriculară indexată crescută	Hipertrofie excentrică	Hipertrofie concentrică

FIGURA 5. Remodelarea cardiacă în IC (adaptat după *doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309128*)

concentrică, în timp ce o treime prezintă remodelare concentrică. Hipertrofia concentrică a VS se asociază cu un prognostic mai prost. Aproximativ 30% din pacienții cu ICFEP nu au hipertrofie, iar 5-10% au o hipertrofie excentrică. Acest ultim tip de modificare presupune creșterea masei VS fără creșterea proporțională a diametrului peretelui VS (Fig. 4)[52-53].

Afectarea structurală cardiacă dovedită prin măsurători ecocardiografice poate identifica câteva elemente patologice sugestive pentru tot spectrul de IC[54-56]:

- Volumul atrial stâng indexat >34 ml/m^2
- Diametrul atrial stâng ≥3,8 cm
- Lungimea atriului stâng ≥5 cm
- Aria atriului stâng ≥20 cm^2
- Volumul atrial stâng ≥55 ml
- Septul interventricular ≥1,1 cm
- Peretele posterior al VS ≥1,1 cm
- Masa ventriculară stângă indexată ≥115 g/m^2 la bărbați și ≥95 g/m^2 la femei
- Raportul E/e' (perete lateral și septal) ≥10
- e' (lateral și septal) <9 cm/s

Metode imagistice superioare

Imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) cu gadoliniu cu priză tardivă de contrast, modul T1 de scanare și imagistica spațiului extracelular identifică fibroză și/sau cicatrici miocardice subendocardice la pacienții cu boli ischemice, în timp ce evaluarea în zona mijlocie a mușchiului cardiac este frecvent identificată la cei cu boli cardiace dilatative. IRM cardiacă este utilă pentru diagnosticarea miocarditelor, a sarcoidoizei, a amiloidozei, a hemocromatozei, a displaziei aritmogene de ventricul drept non-compactante sau a altor tezaurismoze.

Tomografia computerizată oferă imagini în special despre prezența calcificărilor la nivel cardiac, al valvelor sau vaselor, iar administrarea de substanță de contrast permite reconstrucția 3D a vaselor coronare și vizualizarea leziunilor. Asocierea cu emisia de pozitroni în cadrul SPECT poate identifica viabilitatea miocardului și ischemia, iar scintigrafia cu technețiu a arătat specificitate în evaluarea viabilității miocardului ce ar putea fi revascularizat (Figura 6)[57], precum și a amiloidozei transtiretinice.

Coronarografia

Investigația invazivă de elecție, coronarografia, are indicație de clasa IB în ultimul ghid ESC la pacienții cu IC, fiind recomandată la pacienții cu angină care au tratament farmacologic sau care prezintă aritmii ventriculare, precum și la pacienții cu ICFER și probabilitate intermediară și mare pre-test de boală coronariană aterosclerotică (indicație IIB).

Markerii biochimici

Peptidele natriuretice sunt recomandate ca prim test diagnostic la pacienții suspectați a avea IC, pentru excluderea acesteia. O valoare normală nu exclude diagnosticul *per se*, pacienții obezi având un nivel disproporționat de mic, dar un nivel crescut este sugestiv pentru IC. Nivelurile peste >35 pg/ml ale BNP și peste 125 pg/ml ale NT-pro-BNP sunt considerate valori-limită, cu mențiunea că există o serie de patologii care pot influența nivelurile acestor enzime. Vârsta înaintată, boala renală cronică, anemia, obezitatea, boala hepatică cronică, pot influența nivelul acestor enzime. De menționat este faptul că nivelurile diagnostice sunt mai mici în IC cronică decât în cazul decompensării acute sau al prezentării directe ca prim episod.

Diagnosticul pozitiv

Constelația de elemente clinice, în prezența semnelor specifice și a rezultatelor investigațiilor efectuate (în special peptidele natriuretice și ecocardiografia),

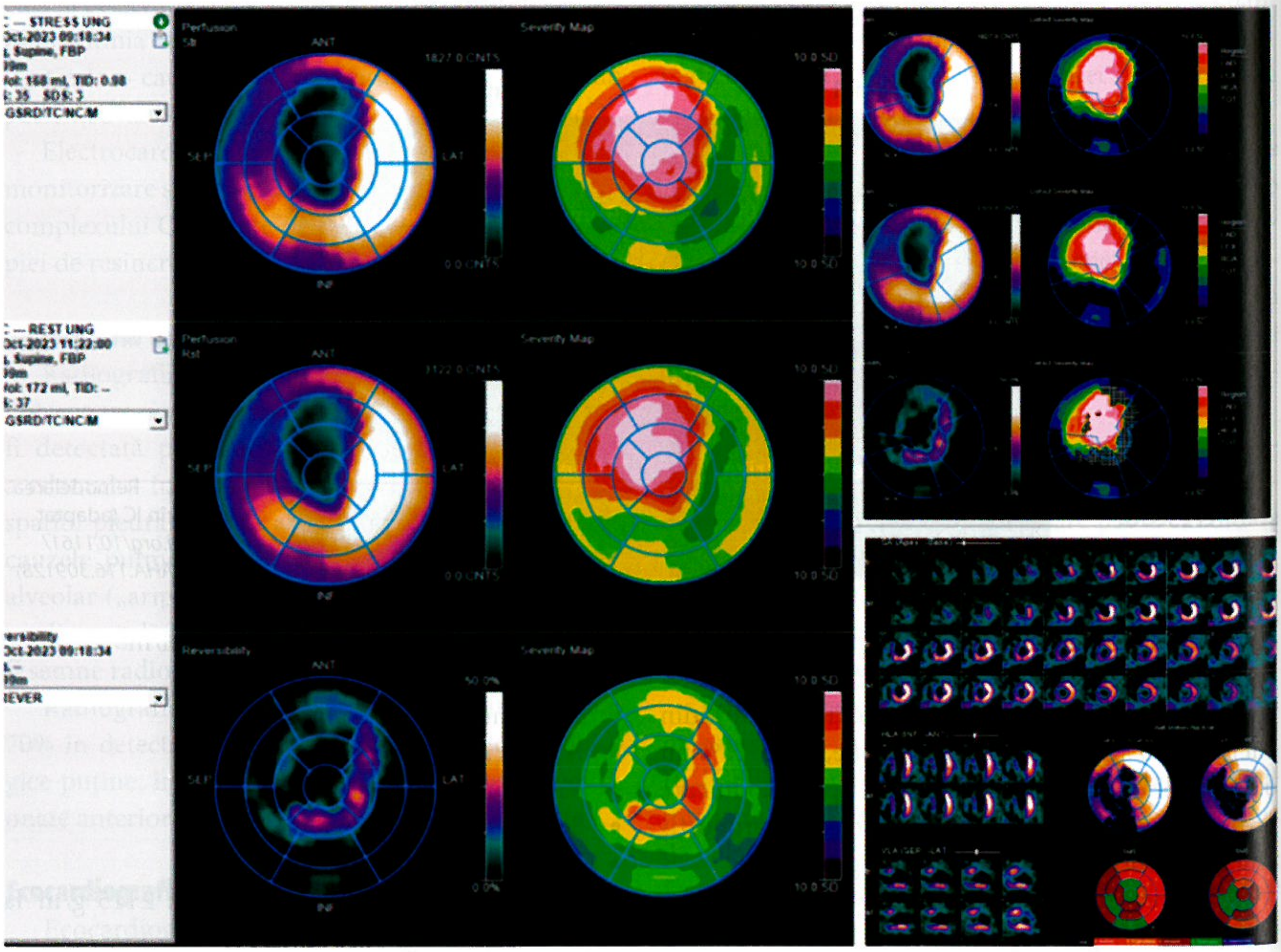


FIGURA 6. Scintigrafie miocardică de stres la un pacient cu insuficiență cardiacă post-infarct ce evidențiază o cicatrice neviabilă totalizând 45% din miocardul de lucru ventricular stâng (teritoriul anterior).

sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de IC. Un algoritm de diagnostic prescurtat se regăsește în Fig. 2.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al IC cronice pentru congestia pulmonară/periferică se face atât cu cauze cardiace, cât și cu cauze non-cardiace (Tabelul 5).

Tratament

Tratamentul IC presupune măsuri atât nefarmacologice, cât și farmacologice și măsuri intervenționale sau chirurgicale.

Măsurile nefarmacologice generale

Principala măsură o reprezintă restricția sodată, fiind recomandat un consum zilnic care să nu depășească 2-3 g de sodiu/zi. Restricția lichidiană <2 l/zi apă poate fi utilizată în cazul pacienților cu hiponatremie (Na^+ <130 mEq/l) și la cei cu control volemic slab.

Exercițiul aerobic cu antrenament la efort a arătat beneficii suplimentare în privința supraviețuirii, evidențiat prin metaanalize multiple, reduce remodelarea ventriculară aberantă. Trebuie menționat că antrenamentul la efort trebuie efectuat în perioadele stabile ale bolii, nefiind recomandat în timpul decompensărilor.

De asemenea, administrarea de acid eicosapentaenoic (componentă a complexului omega-3) a arătat o reducere modestă, dar semnificativă, a morbi-mortalității prin IC, nivelul lui plasmatic fiind invers proporțional cu riscul de dezvoltare a IC.

Măsurile farmacologice

1. Tratamentul medicamentos în ICFER

Evidențierea ecocardiografică a unei FEVS <40% trebuie să ridice suspiciunea majoră de IC, fiind necesară aplicarea întregului arsenal terapeutic disponibil. Medicamentele utilizate în terapia ICFER sunt regăsite în Tabelul 7.

Recomandarea ESC (clasa de indicație I, nivelul de dovezi A) pentru acești pacienți este de inițiere a medicației cu un inhibitor al enzimei de conversie (IECA), beta-blocant, blocante ale receptorilor de mineralocorticoizi și inhibitori de SGLT2. Inhibitorii de receptor de angiotensină-neprilisină (clasa de indicație I, nivelul de dovezi B), deși au un nivel de dovezi mai mic, sunt preferați inițierii cu IECA simpli, deoarece prezintă o reducere suplimentară a riscului de spitalizare și deces.

TABELUL 5. Diagnosticul diferențial al IC

Cauze cardiace	Cauze non-cardiace
Aritmice: • **Tahicardie** • **Bradicardie severă**	Creșterea presarcinii Creșterea postsarcinii Scăderea capacității de transport a oxigenului Creșterea necesarului de oxigen Sindromul de apnee în somn
Boli structurale cardiace • **Cauze infiltrative** • **Cauze inflamatorii**	
Disfuncția sistolică/diastolică	

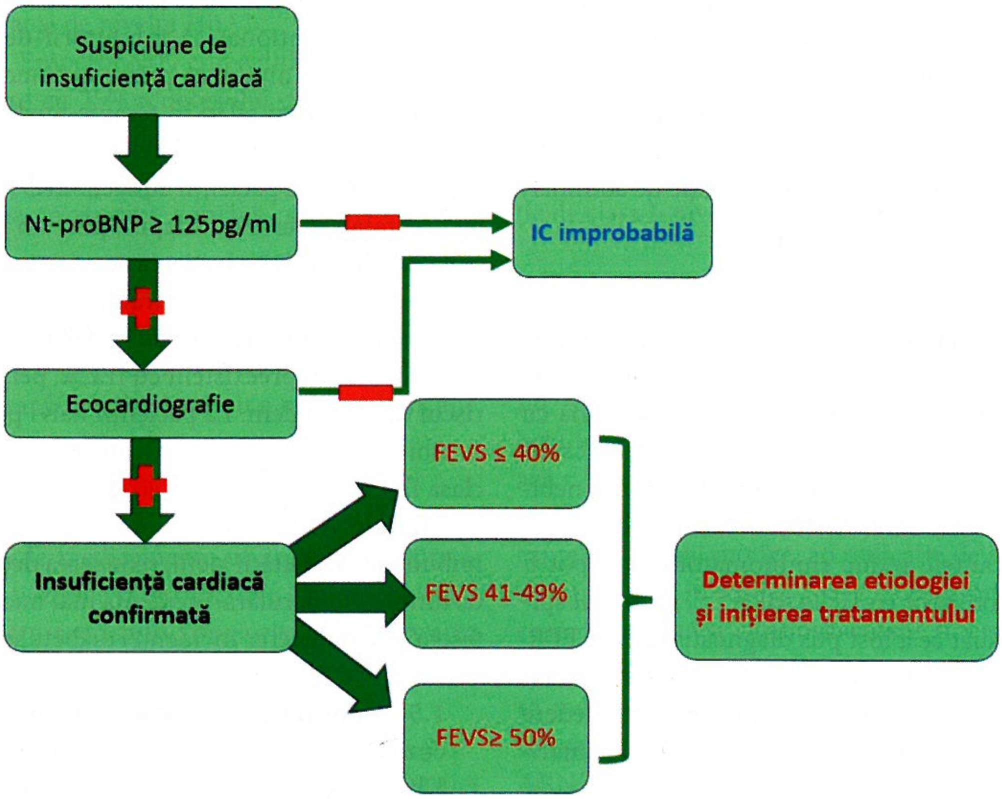

Suspiciune de insuficiență cardiacă
Nt-proBNP ≥ 125pg/ml
IC improbabilă
Ecocardiografie
Insuficiență cardiacă confirmată
FEVS ≤ 40%
FEVS 41-49%
FEVS≥ 50%
Determinarea etiologiei și inițierea tratamentului

FIGURA 7. Algoritmul de diagnostic în IC (adaptat după ESC)

Aceste patru clase medicamentoase reprezintă, în urma înțelegerii mecanismelor fiziopatologice actuale, piatra de temelie a ICFER, la care se asociază diuretice, pentru controlul congestiei.

1.1. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocantele receptorilor de angiotensină II

IECA au fost prima clasă de medicamente utilizate în tratamentul ICFER care au arătat beneficii, reprezentanții clasei fiind lisinopril, enalapril, ramipril și trandolapril, de preferat de inițiat la doze mici și titrați până la dozele maxime. Efectele lor în IC cuprind creșterea pragului de efort, reducerea simptomatologiei, iar pe termen lung îmbunătățesc supraviețuirea și scad spitalizările.

De cele mai multe ori este necesară inițierea lor la doze terapeutice mici sau intermediare, datorită riscului crescut în principal de scădere a tensiunii arteriale, dar și a altor evenimente adverse, de exemplu hiperpotasemie, hipopotasemie, leziune renală acută (Tabelul 6). În caz de intoleranță la IECA, se pot administra blocantele receptorilor de angiotensină II, candesartan, losartan, valsartan fiind opțiunile terapeutice agreate la pacienții cu IC.

Titrarea trebuie efectuată la intervale regulate până la dozele maxim tolerate, de obicei la intervale de două săptămâni, beneficiile clinice fiind observate la o titrare corectă și eficientă, aspect confirmat de studiul STRONG-HF[22], care a evidențiat rate reduse de respitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după un episod de decompensare cardiacă acută.

Blocantele receptorilor de angiotensină II (sartanii) au trecut pe plan secund, prezentând în ultimul ghid ESC o indicație de clasa IIb, rămânând ca alternativă la pacienții care nu tolerează IECA sau ARNI. Candesartanul și valsartanul au indicație de administrare în ICFER.

1.2. Beta-blocantele

Beta-blocantele reprezintă a doua clasă de medicamente care, de asemenea, a arătat reducerea morbi-mortalității, și de obicei sunt inițiate împreună cu IECA. Reprezentanții clasei cu indicație în ICFER sunt bisoprolol, carvedilol, succinat de metoprolol și nebivolol, de asemenea titrați la dozele maxim tolerate.

Beta-blocantele reduc simptomatologia și pot fi inițiate concomitent cu IECA/BRA[23,24], în cadrul spitalizării, imediat ce a fost pus diagnosticul de ICFER, dacă pacienții sunt euvolemici, stabili hemodinamic. Contraindicațiile și precauțiile avute în vedere în cazul tratamentului cu beta-blocante sunt sumarizate în Tabelul 7.

1.3. Blocantele receptorilor de mineralocorticoizi (MRA)

Spironolactona și eplerenona sunt antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi, cu indicație de administrare în ICFER. MRA reduc riscul de spitalizare și ameliorează simptomatologia. Asociat blocării efectului aldosteronului, spironolactona interferează și cu alți hormoni steroizi (cortizol și hormoni androgeni), având ca efect advers ginecomastia. Eplerenona prezintă o specificitate mai mare pentru aldosteron și de aceea este preferată în situații de ginecomastie[25].

Contraindicațiile sunt reacțiile alergice la medicament, iar precauțiile tratamentului cu MRA sunt asemănătoare cu cele ale IECA/BRA, cu mențiunea că medicația concomitentă cu inhibitori de CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir pentru eplerenonă doar, claritromicină) necesită monitorizarea mai atentă a nivelului de K^+.

Tratamentul cu MRA se începe cu doze mici, titrarea fiind făcută la 4-8 săptămâni. Monitorizarea potasiului trebuie efectuată la 1 și 4 săptămâni după inițiere și/sau titrare, ulterior la interval de 4 luni. În practica clinică, creșterea $K^+ > 5{,}5$ mmol/l necesită înjumătățirea a dozei, iar creșterea peste 6 mmol/l impune oprirea imediată[26].

1.4. Inhibitorii receptorilor de angiotensină/neprilisină (ARNI)

Reprezentantul acestei clase, sacubitrilul, este în esență un inhibitor de endopeptidază ce induce creșterea producției de GMP ciclic la nivel miocardic, cu efect de relaxare musculară și reducere a hipertrofiei[27].

Trebuie menționat că inhibitorii de neprilisină au indicație de inițiere ca prima opțiune la pacienții simptomatici, deși aflați în terapie medicală optimă, studiul PARADIGM-HF[28] relevând reducerea mortalității cu 16% la pacienții cu sacubitril/valsartan față de cei tratați doar cu enalapril, precum și reducerea spitalizărilor cu 21%. Inițierea acestei terapii se face la pacienți care sunt deja sub tratament cu IECA, după o perioadă de întrerupere de aproximativ 36 de ore a tratamentului preexistent cu IECA, pentru a reduce riscul de angioedem. La pacienții naivi pentru IECA, sacubitril/valsartan poate fi inițiat cu indicație de clasa Ib.

Efectele ARNI au fost observate și în privința îmbunătățirii calității vieții, reducerea declinului ratei de filtrare glomerulară, incidența mai mică a hiperpotasemiei și reducerea incidenței diabetului zaharat[29,30].

1.5. Inhibitorii cotransportorului 2 Na^+-glucoză (SGLT2i)

Ultima clasă de medicamente care a obținut statutul de medicație indispensabilă în tratamentul ICFER este

TABELUL 6. Precauții și contraindicații la administrarea medicamentelor ce interferează cu SRAA (adaptat după *Ghidul ESC de Insuficiență cardiacă 2021, Appendix 1, Supplementary table 2*)

Contraindicații	Istoric de angioedem
	Stenoză bilaterală de arteră renală
	Sarcină/risc de sarcină
Precauții	Hiperpotasemie $K^+ \geq 5$ mmol/l
	Disfuncție renală (creatinina serică >2,5 mg/dl sau eGFR <30 ml/min./1,73m^2)
	Hipotensiune simptomatică (TAS <90 mm Hg) sau hipotensiune severă asimptomatică
	Interacțiuni medicamentoase (amilorid, triamteren, blocante ale receptorilor de mineralocorticoizi, AINS, săruri bogate în K^+, aliskiren sau trimetoprim/sulfametoxazol

reprezentată de inhibitorii de SGLT2. Această clasă acționează la nivel renal, în tubul contort proximal al nefronului, blocând un cotransportor de Na^+/glucoză din porțiunea luminală a celulelor tubulare.

Dapagliflozina a fost utilizată în studiul DAPA-HF, care a urmărit pacienți cu ICFER și cu clearance-ul de creatinină >30 ml/min., observând reducerea cu 26% a *end-point* combinat de mortalitate cardiovasculară și spitalizări pentru decompensări ale IC, reducând concomitent și mortalitatea de orice cauză. De asemenea, s-a observat îmbunătățirea calității vieții, a capacității de efort și ameliorarea scăderii ratei de filtrare glomerulară, toate aceste efecte fiind observate de la început, indiferent de prezența sau absența diabetului zaharat și de nivelul HbA1c[31,32].

În studiul Emperor-HF, empagliflozina a evidențiat o reducere cu 25% a decesului de cauză cardiovasculară și a spitalizărilor la pacienții cu ICFER cu FEVS <40%, aflați în clasa funcțională NYHA II-IV, cu mențiunea că studiul a inclus pacienți cu RFG >20 ml/min.[33].

Sotagliflozina, un inhibitor atât de SGLT2, cât și de SGLT1, a arătat și el o reducere a mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă, dar încă nu a obținut indicație de administrare în IC.

1.6. Diureticele

Alte clase de medicamente utilizate sunt diureticele de ansă, tiazidice și tiazidic-*like*. Diureticele sunt utilizate pentru reducerea congestiei și ameliorarea simptomatologiei, creșterea capacității de efort și scăderea numărului de spitalizări.

Diureticele de ansă sunt recomandate pentru a reduce semnele și/sau simptomele congestiei la pacienții cu ICFER. O metaanaliză a arătat că la pacienții cu ICFER, diureticele de ansă și tiazidice par să reducă riscul de deces și agravarea IC în comparație cu placebo.

TABELUL 7. Precauții și contraindicații la administrarea beta-blocantelor (*adaptat după Ghidul ESC de Insuficiență cardiacă 2021, Appendix 1, Supplementary table 3*)

Contraindicații	Bloc atrio-ventricular 2:1 sau total (în absența unui pacemaker)
	Ischemie acută de membru
	Astm bronșic (contraindicație relativă – medicația cardioselectivă poate fi utilizată dacă se urmărește atent pacientul)
	Alergie specifică
Precauții	NYHA clasa IV
	Interacțiuni medicamentoase: verapamil și diltiazem (întrerupere) digoxină, ivabradină, amiodaronă
	Exacerbare recentă a IC
	FC <50 bpm
	Congestie persistentă, hipotensiune, presiune jugulară crescută, ascită (tentarea reducerii congestiei și apoi inițierea beta-blocantului)

Diureticele de ansă produc o diureză mai intensă și mai scurtă decât tiazidicele, deși acționează sinergic (blocarea nefronică secvențială), iar combinația poate fi utilizată pentru tratarea rezistenței la diuretice. Cu toate acestea, efectele adverse sunt mai probabile și aceste combinații trebuie folosite numai cu grijă. De notat, ARNI, MRA și inhibitorii SGLT2 pot avea și proprietăți diuretice. Scopul terapiei diuretice este atingerea și menținerea euvolemiei cu cea mai mică doză de diuretic. Pacienții trebuie instruiți să își ajusteze singuri doza de diuretic, pe baza monitorizării simptomelor/semnelor de congestie și măsurării zilnice a greutății[34,35].

În ultimul ghid al ESC, diureticele prezintă indicație de clasa I, nivelul de dovezi C.

1.7. Ivabradina

Ivabradina le este rezervată pacienților care au o frecvență cardiacă de bază >70 bpm, în ritm sinusal, și au în tratament o doză maxim tolerată de beta-blocant, la care nu se obține o frecvență cardiacă <70 bpm.

De asemenea, pacienții care nu tolerează beta-blocantele din varii motive, au indicație de administrare a ivabradinei, în studiul SHIFT observându-se reducerea mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor pentru decompensare cardiovasculară. De menționat că indicația pentru ivabradină este o FEVS <35% și tratament optim medical cu beta-blocant, IECA sau ARNI și blocante ale receptorilor de mineralocorticoizi[36,37].

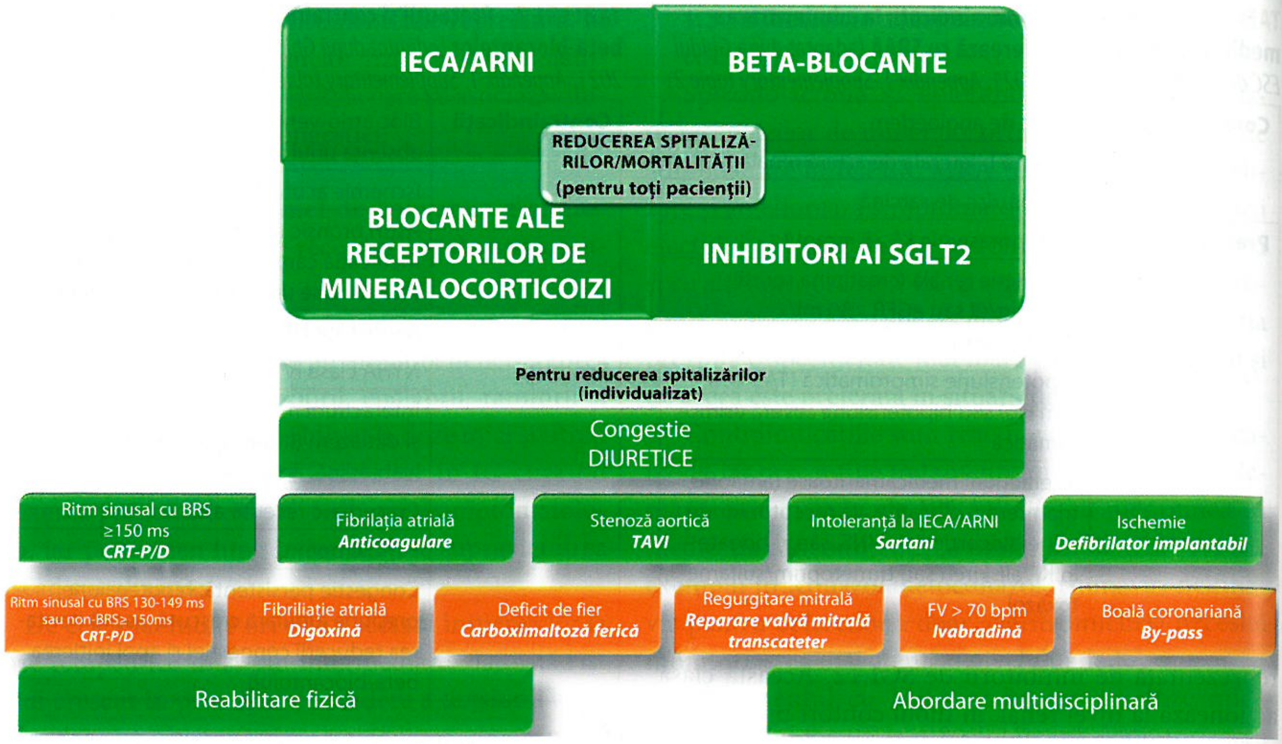

IECA/ARNI
BETA-BLOCANTE
REDUCEREA SPITALIZĂRILOR/MORTALITĂȚII (pentru toți pacienții)
BLOCANTE ALE RECEPTORILOR DE MINERALOCORTICOIZI
INHIBITORI AI SGLT2
Pentru reducerea spitalizărilor (individualizat)
Congestie DIURETICE
Ritm sinusal cu BRS ≥150 ms CRT-P/D
Fibrilația atrială Anticoagulare
Stenoză aortică TAVI
Intoleranță la IECA/ARNI Sartani
Ischemie Defibrilator implantabil
Ritm sinusal cu BRS 130-149 ms sau non-BRS≥ 150ms CRT-P/D
Fibriliație atrială Digoxină
Deficit de fier Carboximaltoză ferică
Regurgitare mitrală Reparare valvă mitrală transcateter
FV > 70 bpm Ivabradină
Boală coronariană By-pass
Reabilitare fizică
Abordare multidisciplinară

FIGURA 8. Managementul ICFER (*adaptat după ghidul ESC*)

1.8. Hidralazina și izosorbid dinitrat

Sunt două substanțe cu indicație de administrare în principal la rasa neagră, care au arătat beneficii în privința mortalității la pacienți cu FEVS <35% sau <45% în prezența dilatării ventriculului stâng și în clasa funcțională NYHA III-IV. Medicația se administrează adițional la terapia medicală optimă, având o clasă de indicație IIc, bazată pe două studii clinice[38,39].

1.9. Digitala

Digoxina poate fi luată în considerare la pacienții cu ICFER în ritm sinusal, pentru a reduce riscul de spitalizare, deși efectul acesteia asupra celor tratați uzual cu beta-blocante nu a fost testat. În studiul DIG, efectul general al digoxinei asupra mortalității a fost neutru. La pacienții cu fibrilație atrială, digoxina poate fi utilizată pentru controlul frecvenței ventriculare, deși există studii conflictuale, unele sugerând efecte detrimentale, iar altele fiind fără rezultate dăunătoare, ghidul ESC menținând clasa IIb de recomandare.

Așadar, la pacienții cu IC simptomatică și fibrilație atrială, digoxina poate fi utilă pentru tratamentul pacienților cu ICFER și fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid, când alte opțiuni terapeutice nu pot fi abordate[40,41].

1.10. Molecule noi sau în curs de verificare în ICFER

Stimulatorul solubil de guanilat-ciclază, vericiguat, se utilizează la pacienții cu IC agravată, sub tratament optim, pentru reducerea spitalizărilor (indicație de clasa IIb), deși nu a arătat o reducere a mortalității globale, ci doar a mortalității de cauză cardiovasculară[42]. Activatorul de miozină, omecamtivmecarbil, în studiul GALACTIC-HF a redus cu 8% riscul combinat de deces cardiovascular și de prima decompensare a IC, dar, de asemenea, nu arătat nicio reducere a mortalității globale[43].

2. IC cu FEVS ușor redusă

Spre deosebire de ICFER, principalele clase de medicamente utilizate în IC cu FEVS ușor redusă sunt identice, însă au o clasă de recomandare mai mică (IIb), cu nivel de dovezi mic (C). Diureticele de ansă sunt singurele medicamente cu clasă de indicație I la acești pacienți, în context de congestie. Acest aspect derivă din faptul că fenotipul clinic este intercalat între cele două extreme, iar indicațiile de tratament sunt rezultatul subanalizelor unor studii care au luat în considerare pacienți cu ICFEP cu o fracție de ejecție ≥45%.

3. ICFEP

La acești pacienți, niciunul din tratamentele utilizate curent nu a arătat o reducere absolută a riscului, deși la anumite categorii de pacienți au fost observate câteva beneficii modeste, fără ca nici unul din studiile mari (CHARM-preserved, TOPCAT, PARAGON-Hf etc.) să fi atins *end-point* primare.

Tratamentul este de obicei îndreptat împotriva reducerii congestiei, majoritatea țintelor terapeutice fiind controlul comorbidităților, al hipertensiunii arteriale, dislipidemiei, utilizarea de inhibitori de

TABELUL 8. Medicamente utilizate în terapia IC

Clasa de medicamente	Medicamente	Doza uzuală sau inițială	Doza maximă	Posologie
Beta-blocante	Bisoprolol	1,25-2,5 mg	10 mg	O dată pe zi
	Carvedilol	3,125-12,5 mg	25-50 mg	De două ori pe zi
	Metoprolol (succinat)	12,5-50 mg	100-200 mg	O dată/de două ori pe zi
	Nebivolol	1,25-5 mg	10 mg	O dată pe zi
IECA	Captopril	5 mg	50 mg	De 3 ori pe zi
	Enalapril	2,5-5 mg	10-20 mg	De două ori pe zi
	Lisinopril	2,5 mg	20 mg	O dată pe zi
	Quinalapril	5 mg	80 mg	O dată pe zi
	Ramipril	2,5 mg	10 mg	O dată/de două ori pe zi
	Trandolapril	0,5 mg	4 mg	O dată pe zi
	Perindopril	5mg	10 mg	O dată pe zi
Blocante ale receptorilor de AT II	Candesartan	8 mg	32 mg	O dată pe zi
	Losartan	25 mg	150 mg	O dată pe zi
	Valsartan	40 mg	160 mg	O dată/de două ori pe zi
ARNI	Sacubitril/valsartan	24/26 mg	94/103 mg	De două ori pe zi **titrare la două săptămâni prin doza intermediară de 49/51 mg*
Inhibitori SGLT2	Dapagliflozină	10 mg		O dată pe zi
	Empagliflozină	10 mg		O dată pe zi
Blocante aie receptorilor de mineralocorticoizi	Spironolactonă	25 mg	50-100	O dată pe zi/de două ori pe zi
	Eplerenonă	25 mg	50 mg	O dată pe zi
Digitalice	Digoxină	0,125 mg	0,25 mg	O dată pe zi ** este necesară administrarea cu pauze*
Diuretice de ansă	Furosemidă	20-40 mg	Până la 500 mg	Fracționat în prize multiple în funcție de diureză
	Torasemidă	10-20mg	50-100 mg	Fracționat în prize multiple în funcție de diureză
	Bumetanidă	0.5-1 mg	2-5 mg	Fracționat în prize multiple în funcție de diureză
Blocante ale canalelor „If"	Ivabradină	5 mg	7.5 mg	De două ori pe zi
Stimulator solubil de guanilatciclază	Vericiguat	2,5 mg	10 mg	Odată pe zi **doza se dublează la două săptămâni*

SGLT2 la pacienții diabetici fiind câteva din măsurile utilizate.

Criteriile obiective de diagnostic al ICFEP sunt în principal ecocardiografice și biologice, simptomatologia fiind variată. Criteriile ecografice principale sunt sumarizate în Tabelul 9.

TABELUL 9. Indicii ecografici de obiectivare a ICFEP

Parametru	Valoare
Masa ventriculară stângă	**≥95 g/m^2 ♀** **≥115 g/m^2 ♂**
Volumul atrial stâng indexat	**≥34 ml/m^2**
Raportul E/e' în repaus	**>9**
Presiunea sistolică în artera pulmonară	**>35 mm Hg**
Viteza jetului de regurgitare tricuspidiană	**>2,8 m/s**

Măsuri chirurgicale și intervenționale

Boala cardiacă avansată sau complicată de anumite comorbidități beneficiază astăzi de o serie de măsuri ce pot îmbunătăți considerabil prognosticul și calitatea vieții, cel puțin o perioadă.

Corectarea chirurgicală în fereastra terapeutică a potențialelor patologii corectabile este necesară. Procedurile intervenționale și chirurgicale de corectare a bolii cardiace ischemice (proceduri percutanate sau operații de bypass), a valvulopatiilor congenitale și degenerative, a altor defecte congenitale, sunt utile și cresc rata de supraviețuire.

Implantul de defibrilator-cardioverter (ICD) și de aparate de resincronizare (CRT) se folosește la o anumită categorie de pacienți, în special la cei care au avut deja un eveniment aritmic cu instabilitate hemodinamică și care au o supraviețuire estimată de peste 1 an, deoarece o proporție importantă de decese apare spontan la pacienții cu simptomatologie minoră. Durata QRS ≥130 ms necesită evaluarea pacienților pentru oportunitatea de implantare a unui CRT cu funcție asociată de defibrilare (CRT-D). CRT este indicație de clasa I la pacienții simptomatici în ritm sinusal cu FEVS <35% și QRS ≥150 ms și aspect de bloc de ramură stângă, aflați sub tratament medical optim[2].

Defibrilatorul cardiac și terapia de resincronizare în prevenția primară sau secundară

Majoritatea deceselor la pacienții cu IC apar subit și sunt cauzate în principal de evenimentele electrice prin aritmii ventriculare maligne, bradi- sau tahiaritmii, precum și de evenimente vasculare acute. La pacienții care au suferit un eveniment acut, profilaxia secundară cuprinde implantarea unui defibrilator cardiac, superioară tratamentului cu amiodaronă. În procesul de implantare trebuie avut în vedere raportul risc-beneficiu, beneficiile fiind mai reduse la cei cu FEVS >35% și la pacienții care au o supraviețuire oricum limitată prin prisma altor boli la <1 an[44-46].

Într-o analiză a peste 40 000 de pacienți din 12 studii-pivot de IC, ratele de moarte subită cardiacă au scăzut cu 44% într-o perioadă de 20 de ani (de la mijlocul anilor 1990 până în 2015). Acest lucru se datorează aproape sigur progreselor în tratamentul IC, care include inclusiv beta-blocante, MRA, sacubitril/valsartan și stimulatoarele cardiace CRT (CRT-P), ce reduc riscul de moarte subită. Deși un cardiodefibrilator implantabil reduce rata morții subite aritmice la pacienții cu ICFER, studiul DANISH a arătat că ratele de moarte subită au fost scăzute la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică; numai 70 de pacienți din cei 1 116 urmăriți de-a lungul a 5 ani au avut moarte subită. Cu toate acestea, analiza subgrupurilor a sugerat că a existat un beneficiu la cei ≥70 de ani[47-48].

Pacienții cu boală coronariană prezintă un risc mai mare de moarte subită decât pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică și, prin urmare, deși beneficiile relative sunt similare, beneficiul absolut este mai mare la pacienții cu componentă ischemică. În plus, implantarea de defibrilator este recomandată numai dacă au trecut minimum 3 luni de terapie optimă medicală și nu s-a reușit să crească FEVS la >35%. Tratamentul optim include în mod ideal utilizarea medicamentelor recomandate de clasa I pentru ICFER. Implantarea defibrilatoarelor la pacienți cu FEVS ≥35%[49] este discutabilă în reducerea riscului de moarte subită.

Suportul mecanic circulator se indică la pacienții cu IC avansată ca suport temporar, până la instituirea tratamentului adecvat, precum implantarea unui dispozitiv de asistență a ventriculului stâng (LVAD) sau transplantul cardiac.

Insuficiența cardiacă avansată

Mulți pacienți cu IC progresează într-o fază de IC avansată, caracterizată de simptome persistente, în ciuda terapiei maxim tolerate și prin aplicarea măsurilor farmacologice și intervenționale exhaustive. Prevalența IC avansate este în creștere datorită mai multor factori, dintre care se evidențiază creșterea efectivă a numărului de pacienți cu IC, îmbătrânirea populației, terapiile care cresc speranța de viață și care conduc în final spre IC avansată.

Prognosticul rămâne prost, cu o mortalitate la 1 an variind de la 25 la 75%. FEVS sever redusă este frecventă, dar nu este necesară pentru un diagnostic de IC avansată, deoarece se poate dezvolta și la pacienții cu ICFEP. Pe lângă criteriile raportate, pot fi prezente disfuncția de organ extracardiac din cauza IC (de exemplu, cașexie cardiacă, disfuncții hepatice sau sindrom cardio-renal) sau hipertensiunea pulmonară de tip II, dar nu sunt necesare pentru definirea termenului avansat[1, 58].

Criteriile INTERMACS încearcă să identifice pacienții care ar fi candidați pentru intervenții de suport mecanic circulator, dar estimează și riscul pacientului post-transplant sau la cei la care se instituie dispozitive de asistare a ventriculului stâng (LVAD)[1,59].

Pentru a identifica un pacient cu insuficiență cardiacă avansată este necesară îndeplinirea tuturor

TABELUL 10. Criteriile de IC avansată

1.	Simptome severe și persistente încadrabile în clasa NYHA III (avansată) sau IV
2.	Disfuncție cardiacă severă obiectivată prin (cel puțin una) din următoarele: • FEVS ≤30% • Insuficiență cardiacă dreaptă izolată (displazie aritmogenă de ventricul drept) • Valvulopatii inoperabile • Anomalii congenitale inoperabile • Valori ale peptidelor natriuretice crescute în mod constant sau în creștere și disfuncție diastolică severă a VS ori anomalii structurale (în cazul ICFEP)
3.	Reducerea importantă a capacității de efort sau imposibilitatea de a merge >300 m pe covor rulant sau pVO_2 <12 ml/kg/min. (estimat a fi de cauză cardiacă)
4.	Episoade repetitive de congestie pulmonară care necesită doze i.v. crescute de diuretic sau combinații de diuretice ori episoade de debit cardiac scăzut ce necesită medicație inotropă sau vasoactivă ori aritmii maligne ce necesită mai mult de o vizită neprogramată sau spitalizare în ultimele 12 luni

TABELUL 11. Parametrii care necesită evaluarea specializată a IC avansate (la pacienții diagnosticați anterior cu IC)

Clinic	Laborator	Imagistic
• > o spitalizare pe an • NYHA clasa III-IV • Creșterea necesarului diuretic • TAS <90 mm Hg • Mersul <300 m sau imposibilitatea efectuării testului de efort • Cașexie • 5 unități scădere a Scorului Kansas	• eRFG <45 ml/min. • Creatinina >1,81 mg/dl • K^+ >5,2 sau <3,5 mEq/l • Hiponatremie • Hb <12 g/dl • NT-pro-BNP >1 000 pg/ml (constant) • Teste funcționale hepatice crescute • Albumina scăzută	• FEVS ≤30% • Zone întinse de akinezie/diskinezie • Anevrism ventricular • Disfuncție ventriculară dreaptă • Presiunea în artera pulmonară >50 mm Hg • Regurgitare tricuspidiană moderată/severă • Stenoză aortică greu cuantificabilă • Dilatare a venei cave inferioare fără excursii respiratorii
• **Scorul MAGGIC, cu supraviețuire la 1 an ≤80%** • **Scorul MECKI, cu supraviețuire la 1 an ≤80%**		

criteriilor din Tabelul 10, pe fondul unei terapii medicale optime (adaptat după ghidul ESC).

Această clasificare s-a dovedit a fi utilă și în estimarea prognosticului pacienților supuși unui transplant de inimă urgent sau implantării dispozitivului de asistență a VS (LVAD). Stratificarea prognostică este importantă pentru a identifica momentul ideal pentru trimiterea către un centru adecvat terțiar (adică unul capabil să furnizeze terapii avansate IC), pentru a planifica tratamentul și strategia de urmărire.

Anumiți parametri clinici și paraclinici sugerează necesitatea de a evalua pacienții cu insuficiență cardiacă avansată cu o mai mare atenție și a-i monitoriza (Tabelul 11, adaptat după[1]).

Pacienții cu IC avansată beneficiază de tratament de suport vasoactiv, precum și de dispozitive de asistență a circulației.

Terapia inotropă poate îmbunătăți parametrii hemodinamici, debitul cardiac și reduce hipoperfuzia periferică. Tratamentul inotrop poate fi folosit ca terapie paliativă pentru reducerea simptomatologiei la cei care nu au altă opțiune terapeutică. Disfuncția renală și rezistența la diuretice reprezintă o problemă majoră la acești pacienți, dublarea terapiei diuretice fiind prima metodă utilizată, urmată de administrarea de tiazidice pentru a susține diureza și, implicit, decongestia. La pacienții neresponsivi la tratament, ultrafiltrarea poate fi avută în vedere ca terapie de supleere renală, însă beneficiile pe termen lung nu au fost stabilite[60-61].

Suportul mecanic circulator este util în a reduce hipoperfuzia și hipoxia în context de șoc cardiogen, dar este limitat ca timp, fiind util pentru perioade scurte (zile/săptămâni). Scopul este reducerea acidozei și obținerea unei ferestre temporale pentru terapii suplimentare, cum ar fi LVAD sau transplantul cardiac[62].

Comorbiditățile în IC

Populația cu IC este caracterizată și de prezența unor comorbidități care conferă o complexitate aparte acestor pacienți. Frecvent, aceste comorbidități sunt cauze de degradare a calității vieții pacienților, reduc capacitatea de efort și le complică evoluția. De asemenea, sunt cauze de spitalizare și prelungire a duratei de spitalizare, implicând costuri și resurse considerabile pentru tratamentul lor[62].

1. Aritmiile cardiace

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie la pacienții cu IC, incidența acesteia fiind direct proporțională cu vârsta și severitatea IC. Dezvoltarea fibrilației atriale este direct asociată cu agravarea prognosticului la acești pacienți, cauzele fiind atât modificările mecanico-structurale, cât și cele neuro-hormonale[63,64].

Prevenirea evenimentelor embolice, identificarea substratului etiologic al fibrilației atriale, controlul frecvenței și ritmului sunt elementele constitutive ale tratamentului acestei complicații[65]. În absența contraindicațiilor, este indicată anticoagularea pe termen lung, fiind preferate anticoagulantele directe orale, iar la cei cu contraindicație de anticoagulare poate fi luată în considerare ocluzia urechiușei stângi.

Controlul frecvenței cardiace nu a evidențiat diferențe semnificative în privința unei abordări stricte cu frecvența cardiacă <80 bpm, față de o abordare mai laxă, cu ținta frecvenței cardiace <110 bpm, dar studiile observaționale sugerează un risc mai mare în cazul pacienților cu frecvență cardiacă mai mare. Atât beta-blocantele, cât și digoxina pot fi utilizate pentru controlul frecvenței, iar în situația în care controlul este ineficient sau contraindicat, se poate recurge la ablație nodală[66].

Controlul ritmului poate fi efectuat atât medicamentos, cât și electric. Conversia electrică trebuie să respecte regulile de anticoagulare, cu o perioadă optimă de cel puțin 3 săptămâni de anticoagulare eficientă. Cardioversia electrică poate fi efectuată dacă există semne de degradare hemodinamică sau dacă apare agravarea rapidă a IC. Referitor la cardioversia medicamentoasă, amiodarona este medicamentul de preferat, deoarece propafenona, flecainida sau dronaderona sunt asociate cu un risc mai mare în caz de ICFER[67].

Aritmiile ventriculare pot fi combătute cu amiodaronă, dar trebuie menționat că aceasta nu reduce

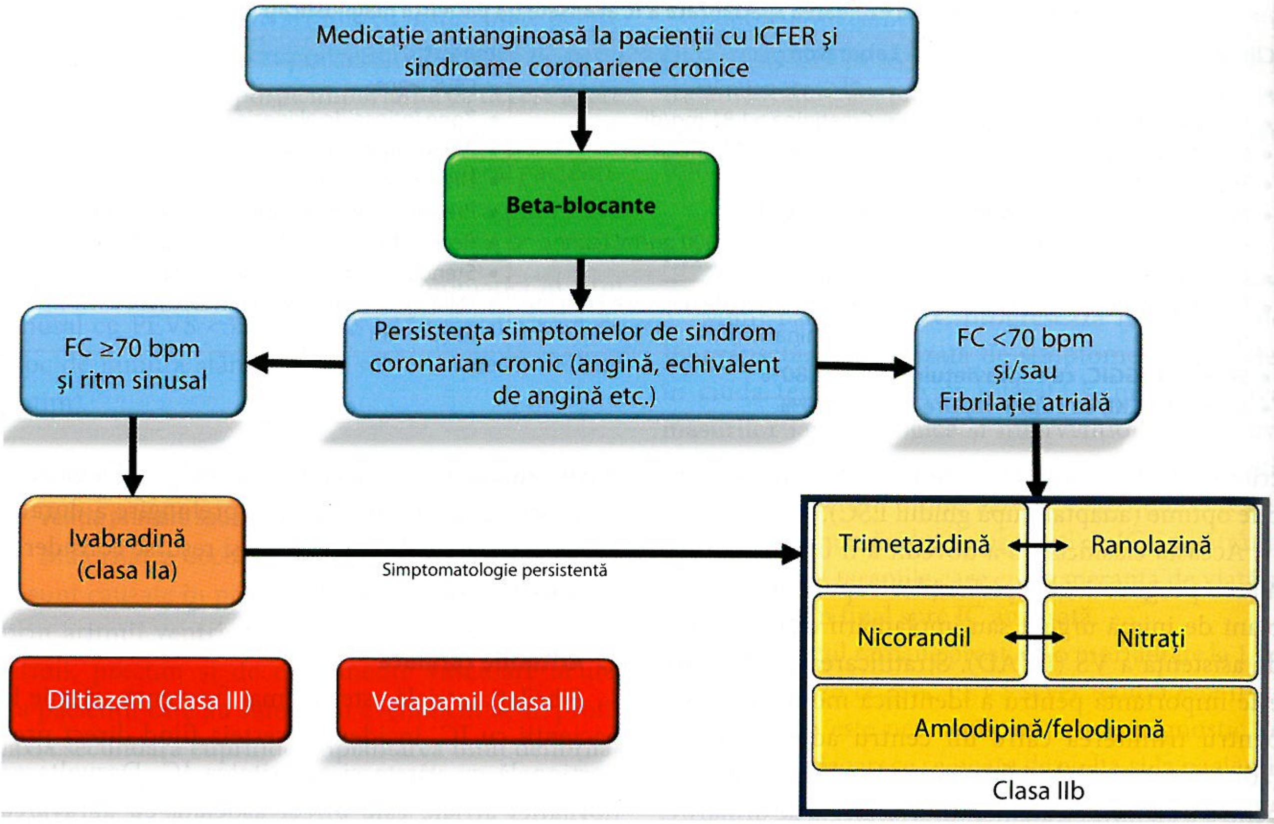

Medicație antianginoasă la pacienții cu ICFER și sindroame coronariene cronice
Beta-blocante
FC ≥70 bpm și ritm sinusal
Persistența simptomelor de sindrom coronarian cronic (angină, echivalent de angină etc.)
FC <70 bpm și/sau Fibrilație atrială
Ivabradină (clasa IIa)
Simptomatologie persistentă
Trimetazidină
Ranolazină
Nicorandil
Nitrați
Amlodipină/felodipină
Clasa IIb
Diltiazem (clasa III)
Verapamil (clasa III)

FIGURA 9. Algoritm de tratament al sindroamelor coronariene cronice la pacienții cu ICFER (*adaptat după ghidul ESC*)

riscul de moarte subită cardiacă sau mortalitatea. Bradiaritmiile sunt evaluate și abordate conform recomandărilor pentru patologiile respective. Pacienții cu ICFER beneficiază de terapie de resincronizare, daca există bloc atrio-ventricular sau fibrilație atrială cu conducere lentă[68,69].

2. Sindroamele coronariene cronice

Boala coronariană reprezintă cea mai comună cauză de IC în țările industrializate, cu o creștere a numărului de cazuri și în țările în curs de dezvoltare. Baza tratamentului medicamentos al acestei comorbidități în IC o reprezintă beta-blocantele. Ivabradina poate fi luată în considerare la pacienții în ritm sinusal cu frecvența cardiacă >70 bpm, iar alte medicamente, ca amlodipina, nicorandil, ranolazina și derivații nitrați, pot fi utilizate pentru ameliorare simptomatică, dar fără a avea un beneficiu cert pe mortalitate. Trimetazidina are efecte aditive, în special îmbunătățirea capacității de efort, precum și asupra funcției VS (Fig. 9)[70].

Într-o subanaliză a studiului COMMANDER-HF, rivaroxabanul în doză de 2,5 mg nu a evidențiat reducerea mortalității, a infarctului sau a accidentului vacular cerebral, la pacienții cu ICFER și boală coronariană, dar datele din studiul COMPASS au arătat că asocierea de rivaroxaban 2,5 mg și aspirină a redus evenimentele ischemice, în principal la pacienții cu ICFEP și IC cu FEVS ușor redusă[71].

Pentru procedurile de revascularizare chirurgicală, în special la populațiile cu diabet și leziuni coronariene multiple, ghidul ESC conferă clasa IIa; revascularizarea poate fi efectuată pentru reducerea simptomatologiei, având tot indicație de clasa IIa la pacienții cu terapie medicală optimă. Dacă riscul chirurgical este mare, revascularizarea prin angiografie percutanată poate fi luată în considerare când comorbiditățile sunt severe și multiple (clasa IIb)[72].

3. Hipertensiunea arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale în ICFER este similară cu tratamentul hipertensiunii arteriale în absența IC. La ora actuală nu există studii clinice care să evalueze diferite strategii antihipertensive și ținte terapeutice la pacienții cu IC și hipertensiune.

Modificarea stilului de viață, reducerea aportului de sodiu, creșterea activității fizice sunt elemente de bază. Blocantele receptorilor de calciu non-dihidropiridinice pot fi folosite în absența congestiei. Diltiazemul și verapamilul sunt contraindicați, din cauza creșterii mortalității, iar alfa-blocantele nu au efect pe supraviețuire. Alfa-blocantele sunt utilizate pentru hipertrofia de prostată, dar în caz de hipotensiune, la acești pacienți ar trebui temporizată administrarea lor[73].

Cea mai importantă cauză de ICFEP este hipertensiunea arterială, aceștia prezentând un răspuns exagerat al tensiunii la efortul fizic, prezentarea cu edem pulmonar acut nefiind rară. Clasele utilizate sunt comune și reduc mortalitatea prin ICFEP, iar necontrolarea valorilor tensiunii arteriale poate fi o cauză de decompensare. De asemenea, este necesară excluderea cauzelor secundare, dar algoritmul de tratament, atât pentru ICFEP cât și ICFER, este comun în cazul coexistenței hipertensiunii.

Personalizarea țintei valorilor tensiunii arteriale este recomandată, deoarece la acești pacienți nu există ținte specifice, luând în considerare și alte comorbidități prezente (vârsta, diabetul, antecedentele cerebrale)[74,75].

4. Diabetul zaharat

Tratamentul IC este similar atât la diabetici, cât și la nediabetici, dar medicația antidiabetică diferă ca efecte la cei cu IC, fiind necesară administrarea de medicație care reduce morbi-mortalitatea. Inhibitorii SGLT2 au fost discutați mai sus. Pe baza studiilor desfășurate până în acest moment, reprezentanții acestei clase au indicație de clasa I[76].

Metformina este considerată a fi sigură în IC, dar rata de filtrare glomerulară <30 ml/min. și insuficiența hepatică cresc riscul apariției acidozei lactice.

Inhibitorii de dipeptidil peptidaza-4 nu prezintă recomandări de administrare pentru reducerea riscului la bolnavul diabetic cu IC, deoarece anumite studii au arătat rezultate diferite. Saxagliptina s-a asociat cu o creștere a spitalizărilor, metaanalizele au arătat un efect neutru al acestei clase în IC[77].

S-a dovedit că analogii de glucagon au efecte în reducerea evenimentelor adverse cardiovasculare post-infarct, a accidentului vascular cerebral și a mortalității cardiovasculare, dar în IC efectele rămân de asemenea discutabile, neavând indicație în ultimul ghid.

Insulina are efecte de retenție hidro-salină și necesită administrarea cu precauție la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, utilizarea ei fiind asociată cu un risc mai mare de evenimente adverse.

Derivații de sulfoniluree și glitazonele au contraindicație în IC, deoarece cresc riscul de agravare și numărul de spitalizări.

5. Anemia prin deficit de fier

Recomandarea actuală este ca toți pacienții cu IC să fie evaluați pentru deficitul clinic și subclinic de fier, prin măsurarea feritinei și a saturației transferinei, precum și prin hemoleucograma completă. Deficitul de fier, chiar în absența anemiei, este observat într-o proporție de 55% în IC cronică. Pierderile cronice, reducerea aportului, metabolismul blocat prin statusul inflamator din IC sunt mecanismele implicate în diferite grade în patogeneza anemiei.

Este recomandat ca suplimentarea cu fier să fie efectuată cu carboximaltoză ferică la pacienții simptomatici cu FEVS <45% și deficit de fier, dacă feritina <100 ng/mL sau saturația de transferină <20% și feritina este între 100 și 299 ng/ml. De asemenea, este utilă administrarea și la pacienți cu FEVS <50%, respectând aceleași limite de parametri[78].

6. Disfuncția renală

Factorii de risc clasici sunt comuni, atât pentru bolile cardiovasculare, cât și pentru boala cronică de rinichi (BCR). De cele mai multe ori, IC și BCR coexistă. BCR este mai des întâlnită în ICFEP, dar severitatea este mai pronunțată în cazul ICFER. În același timp, BCR reprezintă un factor de risc independent pentru creșterea mortalității în IC.

Modificările nivelului creatininei serice nu presupun automat scăderea funcției renale. Atât ARNI, IECA cât și inhibitorii de SGLT2 induc o scădere mai accentuată a ratei de filtrare, de exemplu empagliflozina a redus în studiul EMPEROR-Reduced cu până la 5,2% rata de filtrare, declinul a fost semnificativ diminuat până la finalizarea studiului comparativ cu placebo. În schimb, o creștere a creatininei peste 3 mg/dl sau o scădere a ratei de filtrare cu >10% pot să reprezinte o complicație[79].

Administrarea de diuretice produce de asemenea o scădere tranzitorie a ratei de filtrare, iar beta-blocantele sunt utile chiar și la rate de filtrare corespunzătoare, cuprinse între 30 și 44 ml/min. Sub 30 ml/min. există date limitate despre eficiența beta-blocantelor. La acest fapt contribuie lipsa studiilor randomizate, deoarece majoritatea au exclus pacienții cu boală renală severă. Inhibitorii de SGLT2 au inclus pacienți cu rata de filtrare glomerulară de până la 20 ml/min., iar studiile cu vericiguat au avut pacienți cu rata de filtrare glomerulară de până la 15 ml/min., ghidul ESC având recomandări limitate în privința bolii cronice de rinichi avansate și a IC[80].

Complicații. Evoluție și prognostic

Complicația cea mai frecventă este fibrilația atrială, care este identificată la aproximativ o treime din pacienții cu IC, iar creșterea bruscă a frecvenței cardiace în cazul acestei aritmii poate precipita o decompensare. Aritmiile ventriculare sunt mai frecvente la pacienții cu boală avansată, iar tahicardia ventriculară monomorfă se identifică la aproximativ 10% din pacienții cu IC avansată[2]. Tulburările electrolitice, precum hipopotasemia, hipomagneziemia sau hipercalcemia pot fi factori predispozanți pentru aritmii maligne, torsada vârfurilor sau moarte subită.

Pacienții cu IC, în special cei cu FEVS redusă, sunt predispuși la embolii sistemice și tromboembolism, ratele anuale de incidență fiind de aproximativ 2%

pe an[2]. Utilizarea în cadrul spitalizărilor prelungite de catetere venoase, ca și afectarea concomitentă valvulară pot predispune la dezvoltarea de endocardite bacteriene.

Complicațiile gastrointestinale, ca disfuncția hepatică, sindroamele de malabsorbție, sunt induse, de obicei, de episoadele de congestie. Gastritele erozive sau ulcerul gastric pot fi întâlnite la anumiți pacienți, concomitent cu utilizarea nejudicioasă de antiinflamatoare nesteroidiene și anticoagulante.

Complicațiile renale, ca leziunile renale acute, oliguria, uremia și boala cronică de rinichi sunt influențate de statusul volemic, oscilațiile lichidului acumulat și redistribuirea bruscă a acestuia. De asemenea, debitul cardiac scăzut scade perfuzia renală, iar anumite medicamente utilizate pot agrava, la rândul lor, funcția renală.

Evoluția îndelungată și progresia bolii pot duce la scăderea forței musculare și cașexie prin catabolism crescut, acest aspect fiind apanajul bolii avansate. Acest aspect este observat inclusiv la nivelul mușchilor respiratori, travaliul respirator crescut agravând oboseala resimțită de pacient. Frecvent, edemul pulmonar și acumularea liberă de lichid în spațiul pleural apar ca urmare a decompensărilor.

Evoluția generală este ondulantă, cu remisiuni și perioade de acutizare, cu alterarea calității vieții și reducerea progresivă a pragului de efort.

După un prim episod de spitalizare, mortalitatea la un an se situează în jurul valorii de 10%, în timp ce la 5 ani este de aproximativ 42%[1]. Mortalitatea de peste 50% se identifică la pacienții cu clasa funcțională NYHA IV, iar pacienții care dezvoltă șoc cardiogen prezintă o mortalitate în jurul a 80%[1].

Bibliografie

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2022;145(18):e1033] [published correction appears in Circulation. 2022;146(13):e185]. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032.
2. McDonagh TA, Metra M, M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. 2021]. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2023 Update: A Report From the American Heart Association [published online ahead of print, 2023 Jan 25]. *Circulation.* 2023;10.1161/CIR.0000000000001123.
4. Centers for Disease Control and Prevention and National Center for Health Statistics. *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) public use data files. Accessed March 17, 2022. https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/
5. Huffman MD, Berry JD, Ning H, et al. Lifetimerisk for heart failure among White and Black Americans: Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1510–1517.
6. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality as-sociated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6:678–685.
7. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, et al. Heart failure with preserved, border-line, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2476–2486.
8. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Associaton of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:352380.
9. Lainscak M, Cleland JG, Lenzen MJ, et al. International variations in the treatment and co-morbidity of left ventricular systolic dysfunction: data from the Euro Heart Failure Survey. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):292-9.
10. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009;13:1207, iii.
11. Harada M, Takeda N, Toko H. Prostaglandin E2 signaling as a target of anti-cardiac fibrosis in heart failure treatment. *Int Heart J.* 2017;58(1):3-4.
12. Beccacece L, Abondio P, Bini C, Pelotti S, Luiselli D. The link between prostanoids and cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24:4193.
13. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonalactivation in heartfailurewithreducedejectionfraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-38.

14. Manolis, A., Marketou, M., Gavras, I. et al. Cardioprotective properties of bradykinin: role of the B2 receptor. *Hypertens Res.* 2010; 33:772–777.
15. Suzuki S, Takeishi Y. Molecular mechanisms and clinical features of heart failure. *Fukushima J Med Sci.* 2018;64(3):116-124.
16. Mann DL, Felker GM. Mechanisms and models in heart failure: a translational approach. *Circ Res.* 2021;128(10):1435-1450.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
18. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, et al. and Investigators P-H. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. *N Engl J Med.* 2015;373:2289–90.
19. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houng AK and Reed GL. Decompensated heart failure is associated with reduced corin levels and decreased cleavage of pro-atrial natriuretic peptide. *Circ Heart Fail.* 2011;4:114–20.
20. Mann DL and Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111:2837–2849.
21. Kho C, Lee A, Hajjar RJ. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling--targets for heart failure therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(12):717-33.
22. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1938-1952.
23. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heartfailure. *Am J Cardiol.* 1997;80:55L58L.
24. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:913.
25. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heartfailure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709717.
26. McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:1121.
27. Tamargo T. The mechanism of action of LCZ696. *Cardiac Failure Review.* 2016;2(1):40–6
28. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
29. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin neprilysin inhibition in heartfailure. *JACC HeartFail.* 2018;6:489498.
30. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al.Reducedrisk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:798.
31. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:19952008.
32. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141:9099.
33. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 2021;42:12031212.
34. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlledt rials. *Int J Cardiol.* 2002;82:149158.
35. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137155.
36. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:19381945
37. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:1122
38. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al, African-American HeartFailure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:20492057.
39. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilatortherapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:15471552.

40. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:901906.
41. Adams KF, Jr., Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:497504
42. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:18831893.
43. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtivmecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:105116
44. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med. 1997*;337:15761583.
45. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102:74875
46. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *EurHeart J.* 2000;21:20712078
47. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225237
48. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:12211230.
49. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart.* 2018;104:144150
50. Patel RB, Vaduganathan M, Shah SJ, Butler J. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: insights into mechanisms and therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2016
51. Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D, et al. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. *Heart.* 2006;92(5):695-6.
52. Mannaerts HF, van derHeide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J.* 2004; *25*:680–687.
53. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am CollCardiol.* 2014; 63:447–456.
54. Galderisi M, Lancellotti P, Donal E, et al. European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: EURO-FILLING study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(7):810-816.
55. Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G, et al. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(1):38-45.
56. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, et al. Global Longitudinal Strainand Left Atrial Volume Index Provide Incremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):e005706.
57. Alenezi MM, Majrashi NA, Sharif H, et al. A systemic review of rubidium-82 PET contrasted with 99mTc-MIBI SPECT for imaging coronary artery disease. *Medicine* (Baltimore). 2023;102(10):e33068.
58. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535541.
59. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperativeoutcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6:763772
60. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:22962304
61. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:6756836
62. Bavishi A, Patel RB. Addressing comorbidities in heart failure: hypertension, atrial fibrillation, and diabetes. *Heart Fail Clin.* 2020 Oct;16(4):441-456.
63. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heartfailure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26:13031308.

64. . Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al. PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:24902500.
65. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9:348357.
66. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:14721481
67. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronicatrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2000;21:6673
68. Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:537550.
69. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:23192330
70. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374:15111520.
71. Panza JA, Holly TA, Asch FM, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:18601870
72. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al, COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2018;379: 1332134
73. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:13571365.
74. Abdul-Rahim AH, Perez AC, MacIsaac RL, et al, Candesartan in HeartfailureAssessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved) and the Irbesartan in HeartFailure with Preserved Systolic Function (I-Preserve) Steering Committees. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM Preserved and I-Preserve trials. *Eur Heart J.* 2017;38:742750
75. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlstrom U, et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:973982.
76. . Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347357.
77. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776785.
78. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferriccarboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and irond eficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013;34:3038.
79. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of renal impairment on beta-blocker efficacy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:28932904
80. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143:298309

Capitolul 23
Hipertensiunea arterială

Luminița-Bianca Grosu, Andra-Ioana Nuță, Camelia Cristina Diaconu

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PRIMARĂ

Definiție

Hipertensiunea arterială (HTA) primară reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc, care contribuie la apariția accidentului vascular cerebral, a bolii coronariene, a infarctului miocardic, a insuficienței cardiace, a bolii renale cronice și a bolii vasculare aortice și periferice[1].

HTA primară este definită ca valori în cabinetul medical ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥140 mm Hg și/sau ale TA diastolice (TAD) ≥90 mm Hg. Această definiție se utilizează pentru persoanele adulte (tineri, vârstă medie, vârstnici), în timp ce în cazul copiilor și adolescenților se folosesc percentile în funcție de vârstă, sex și înălțime.

Date epidemiologice

HTA reprezintă principalul factor de risc pentru bolile cardiovasculare și mortalitatea de orice cauză la nivel mondial. Distribuția prevalenței HTA nu este uniformă, astfel încât, în ultimii ani, țările cu nivel de trai mai ridicat au prezentat scăderea prevalenței HTA, în timp ce țările cu nivel de trai mai redus au prezentat creșterea prevalenței acesteia. Această distribuție inegală este influențată de factori sociali și de mediu, precum accesul la serviciile medicale, disponibilitatea medicației antihipertensive, variabilitatea factorilor de risc (obezitate, consum de alcool, fumat, sedentarism, dietă)[2,3].

La adulți, prevalența globală a HTA este de 30-45%[4], respectiv 20% pentru femei și 25% pentru bărbați[5]. Frecvența HTA crește odată cu înaintarea în vârstă, având o prevalență de peste 60% la persoanele >60 de ani[4]. Prevalența HTA este în creștere la nivel global, prin procesul de îmbătrânire a populației și modificarea stilului de viață (aport crescut de sodiu, scăzut de potasiu, sedentarism etc.).

TAS ≥140 mm Hg este responsabilă de cea mai mare parte a mortalității (~70%), majoritatea deceselor corelate cu HTA fiind cauzate de cardiopatia ischemică, accidentele vasculare cerebrale hemoragice și accidentele vasculare cerebrale ischemice[6].

Clasificarea bolii

Asocierea epidemiologică dintre tensiunea arterială și riscul cardiovascular începe de la valori reduse ale tensiunii arteriale (TAS >115 mm Hg). HTA este definită însă ca valori ale tensiunii arteriale la care beneficiile tratamentului (modificarea stilului de viață, tratament medicamentos) depășesc riscurile tratamentului. Clasificarea HTA este prezentată în Tabelul 1.

Când TAS și TAD se regăsesc în categorii diferite, se utilizează categoria cea mai înaltă. HTA sistolică izolată poate fi încadrată în trei grade diferite (1, 2, 3), în funcție de valorile TAS din intervalele indicate.

Din punct de vedere etiologic, HTA se subîmparte în HTA primară și secundară. HTA primară reprezintă 90-95% din cazuri[8].

Etiopatogenie

Tensiunea arterială sistemică reprezintă produsul dintre debitul cardiac și rezistența vasculară periferică[9]. Reglarea pe termen scurt și lung a tensiunii arteriale este influențată de: modificările activității

TABELUL 1. Clasificarea HTA pe baza valorilor tensiunii arteriale măsurate în cabinet (conform[7])

Categorie	TAS (mm Hg)		TAD (mm Hg)
Optimă	<120	și	<80
Normală	120-129	și/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
HTA grad 1	140-159	și/sau	90-99
HTA grad 2	160-179	și/sau	100-109
HTA grad 3	≥180	și/sau	≥110
HTA sistolică izolată	≥140	și	<90

cardiace, rezistența vasculară periferică, mecanismele renale de control al electroliților și al volumului sangvin, și funcțiile hormonale[10].

Etiologia HTA primare nu este cunoscută, fiind o patologie eterogenă, în apariția sa contribuind o serie de mecanisme care determină creșterea debitului cardiac sau a rezistenței vasculare periferice.

1. Mecanismele renale

Sistemul reno-vascular pentru reglarea tensiunii arteriale constituie baza controlului pe termen lung al acesteia. Când în organism se acumulează lichid extracelular în exces, volumul sangvin și presiunea arterială cresc. Creșterea tensiunii arteriale influențează direct și rinichii, care excretă lichidul extracelular în exces, astfel încât tensiunea arterială revine la valoarea normală. Prin urmare, o creștere de câțiva mm Hg a tensiunii arteriale poate dubla excreția renală de apă (diureză de presiune) și de sare (natriureză de presiune)[11].

Dacă rinichii funcționează normal, această creștere nu se menține, valoarea tensiunii arteriale revenind la valoarea corespunzătoare punctului de echilibru după aproximativ o zi. Acest fapt este explicat de principiul conform căruia creșterea rezistenței vaselor sangvine, cu excepția rinichilor, nu modifică punctul de echilibru pentru reglarea presiunii sangvine, a cărui valoare este stabilită de rinichi. În acest context, se consideră că factorul determinant al apariției HTA este creșterea rezistenței vasculare renale și nu creșterea rezistenței vasculare periferice[12].

Frecvența HTA este mai mare la consumatorii de sare. Alterarea capacității rinichiului de a elimina sarea în exces stă la baza progresiei acestei patologii. O serie de studii au evidențiat faptul că o creștere a aportului de sare determină creșterea tensiunii arteriale mult mai probabil decât creșterea aportului de apă (apa este mult mai rapid excretată de rinichi în comparație cu sarea)[13,14]. Excesul de sare în lichidul extracelular determină creșterea osmolalității acestuia, ceea ce stimulează centrul nervos al setei, astfel încât persoana respectivă va ingera cantități suplimentare de apă pentru a readuce la normal concentrația extracelulară de sare, crescând în consecință volumul lichidului extracelular. De asemenea, creșterea osmolalității lichidului extracelular stimulează mecanismul hipotolamus-hipofiză posterioară, cu secreția hormonului antidiuretic, ce determină scăderea volumului urinei excretate, cu creșterea volumului lichidului extracelular și, prin urmare, dezvoltarea HTA[11].

2. Mecanismele hormonale

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol central în patogeneza HTA. Renina este depozitată sub formă de prorenină în celulele renale juxtaglomerulare, aflate în pereții arteriolelor aferente, proximal de glomeruli. Când presiunea arterială scade, apare scindarea proreninei în renină, care acționează asupra angiotensinogenului, cu eliberarea de angiotensină I, care este clivată la angiotensină II în endoteliul vaselor pulmonare, prin intermediul enzimei de conversie. Angiotensina II determină creșterea tensiunii arteriale prin vasoconstricție și reducerea excreției hidro-saline renale. Vasoconstricția arteriolelor favorizează creșterea rezistenței periferice totale și astfel crește tensiunea arterială, în timp ce vasoconstricția venelor este mai puțin pronunțată și determină creșterea întoarcerii sângelui venos către inimă[15].

Reducerea excreției hidro-saline se realizează prin două mecanisme: acțiune directă asupra rinichiului (constricția arteriolelor renale, cu reducerea fluxului sangvin renal și reducerea filtratului glomerular, creșterea reabsorbției tubulare de sodiu și apă) și stimularea secreției de aldosteron de la nivelul glandelor suprarenale (creșterea reabsorbției de sodiu la nivelul tubilor renali), având drept consecință creșterea volumului extracelular, urmată de creșterea tensiunii arteriale. Pe termen lung, mecanismul de reducere a excreției hidro-saline este mai puternic decât vasoconstricția în ceea ce privește dezvoltarea HTA.

Aldosteronul acționează similar cu angiotensina II în procesul de reglare a homeostaziei sodiului. Angiotensina II este unul dintre cei mai potenți factori stimulatori ai secreției de aldosteron a glandei suprarenale. Acest hormon determină creșterea reabsorbției renale a sodiului la nivelul tubilor colectori, în asociere cu reabsorbția de apă și excreția urinară de potasiu. În sens contrar, un aport crescut de sodiu determină inhibiția secreției de aldosteron, cu creșterea natriurezei. O serie de studii au evidențiat faptul că efectul direct al angiotensinei II la nivel renal este de trei ori mai intens decât efectul indirect prin intermediul aldosteronului[16].

Vasopresina (hormonul antidiuretic) este una dintre cele mai puternice substanțe vasoconstrictoare, având un efect mai intens decât angiotensina II. Vasopresina este sintetizată la nivelul hipotalamusului, fiind transportată ulterior către hipofiza posterioară și apoi sangvin. Vasopresina are un rol major în reabsorbția apei la nivelul tubilor renali, contribuind astfel la homeostazia volemică a organismului. Însă, în mod normal, vasopresina este secretată în cantități mici, având un rol important mai degrabă în cazul unor situații de instabilitate hemodinamică.

Kininele sunt agenți care produc vasodilatație marcată. Sub acțiunea unor mecanisme fizice și chimice sangvine, kalikreina (enzimă proteolitică) devine activă și acționează asupra alfa-2 globulinei, determinând eliberarea kininei, care este transformată în bradikinină. Bradikinina este ulterior distrusă de către enzima de conversie a angiotensinei. Bradikinina are rol esențial în vasodilatația arteriolară și creșterea permeabilității capilare, favorizând stimularea diurezei, inhibarea agregării plachetare, inhibarea remodelării tisulare, inhibarea proliferării celulelor musuclare netede[11].

Adrenalina și noradrenalina. În condiții de stres, sistemul nervos simpatic și medulosuprarenala eliberează adrenalină (epinefrină) și noradrenalină (norepinefrină), ce stimulează cordul și contractă venele și arteriolele. Noradrenalina are rol vasoconstrictor intens, în timp ce adrenalina are rol vasoconstrictor ușor redus, putând produce chiar vasodilatație în unele țesuturi (dilatare coronariană în timpul activității cardiace susținute). Sistemul de control este astfel dual, prin stimularea nervoasă directă, dar și prin efectele indirecte ale catecolaminelor circulante[17].

3. Mecanismele neuronale

Reglarea circulației este realizată de către *sistemul nervos vegetativ (autonom).* Noradrenalina este substanța secretată aproape în totalitate la nivelul terminațiilor nervilor simpatici și acționează asupra receptorilor alfa-adrenergici ai musculaturii netede vasculare, determinând vasoconstricție. Sistemul nervos autonom determină creșterea tensiunii arteriale, ca răspuns la efortul fizic și stres, și prin mecanisme reflexe de feedback negativ.

Cel mai cunoscut mecanism reflex de feedback este cel *baroreceptor.* Baroreceptorii sunt terminații nervoase ramificate, localizate în pereții arteriali, stimulate ca urmare a distensiei acestor pereți. Creșterea tensiunii arteriale determină distensia pereților arteriali și stimularea baroreceptorilor, ce trimit impulsuri către sistemul nervos central care, la rândul său, trimite semnale de feedback pe calea sistemului nervos autonom către circulație, pentru scăderea tensiunii arteriale[11,18].

În strânsă legătură cu sistemul baroreceptor pentru reglarea tensiunii arteriale se regăsește *sistemul chemoreceptor.* Chemoreceptorii sunt celule chemosensibile stimulate de deficitul de oxigen, excesul de dioxid de carbon și ioni de hidrogen. În cazul scăderii tensiunii arteriale sub nivelul critic, chemoreceptorii sunt stimulați, deoarece reducerea fluxului sangvin determină scăderea aportului de oxigen. Impulsurile transmise de la chemoreceptori stimulează centrul vasomotor, care determină creșterea tensiunii arteriale la valoarea normală[19].

4. Mecanismele vasculare

Mecanismele vasculare implică trei elemente: disfuncția endotelială, remodelarea vasculară și rigiditatea arterială.

Disfuncția endotelială este caracterizată de afectarea vasodilatației normale, din cauza incapacității endoteliului de a sintetiza oxid nitric (NO). Endotelina 1 are un efect vasoconstrictor puternic și de durată, fiind considerat unul dintre cei mai importanți factori implicați în creșterea tonusului vascular în HTA.

Remodelarea vasculară presupune modificări structurale și funcționale ce apar la nivelul arterelor mari, mici și al microcirculației și care contribuie la progresia HTA. La hipertensivi, media crește în grosime, în raport cu diametrul lumenului vascular.

Rigiditatea arterială este specifică, mai ales la pacienții vârstnici cu HTA sistolică izolată. Creșterea rigidității se asociază cu creșterea velocității undei pulsului, scăderea tensiunii arteriale diastolice și creșterea presiunii pulsului[8].

5. Componenta genetică

HTA reprezintă o patologie complexă poligenică. Prezența factorului genetic a fost evidențiată prin frecvența mai mare a HTA în familiile de hipertensivi și la gemenii monozigoți. Totuși, impactul geneticii asupra HTA pare a fi mai redus, factorii de mediu jucând un rol mai important. Astfel, s-a demonstrat că HTA este corelată epidemiologic cu statusul socioeconomic, dieta, accesul redus la serviciile medicale și diverse comorbidități precum diabetul zaharat, boala renală. Au fost identificate trei forme rare de HTA, având la bază anomalii monogenice: hiperaldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi, sindromul Liddle și excesul aparent de mineralocorticoizi[7].

Alți factori implicați în etiopatogenia HTA primare sunt obezitatea, sindromul de apnee în somn, hiperinsulinismul sau rezistența la insulină, hiperuricemia, sedentarismul, consumul de alcool, fumatul.

Diagnosticul HTA

Diagnosticul HTA presupune anamneza, examenul clinic cu măsurarea valorilor tensiunii arteriale, investigații paraclinice, evaluarea afectării organelor-țintă, evaluarea riscului cardiovascular.

Măsurarea valorilor tensiunii arteriale

Măsurarea valorilor tensiunii arteriale cuprinde măsurarea la cabinet a tensiunii arteriale, măsurarea la domiciliu a tensiunii arteriale (MDTA) și monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA).

1. Măsurarea tensiunii arteriale la cabinetul medical

Diagnosticul corect de HTA se bazează pe măsurarea tensiunii arteriale în condiții standardizate. Pacientul trebuie să fie în repaus cel puțin 5-10 minute anterior măsurării tensiunii arteriale, în decubit dorsal sau în poziție șezândă. Manșeta tensiometrului trebuie să fie poziționată la nivelul inimii, indiferent de poziția pacientului, și obligatoriu adaptată la grosimea brațului (manșeta standard are 12-13 cm lățime și 35 cm lungime). Se efectuează trei măsurători separate, la interval de 1-2 minute, și măsurători suplimentare, dacă primele două măsurători diferă cu >10 mm Hg; tensiunea arterială se înregistrează ca media ultimelor două măsurători. Măsurarea se realizează la ambele brațe la prima vizită, iar dacă diferența este mai mare de 10 mm Hg, se va lua în considerare cea mai mare valoare. Trebuie reținut că o diferență a TAS >15 mm Hg între cele două brațe se asociază cu risc cardiovascular crescut, determinat probabil prin mecanism aterosclerotic[20].

La pacienții cu vârsta >65 de ani, cu diabet zaharat, sau la cei la care se suspectează hipotensiune ortostatică, tensiunea arterială va fi măsurată la 1 minut și la 3 minute după trecerea în ortostatism.

Hipotensiunea ortostatică este definită ca scăderea TAS cu >20 mm Hg sau a TAD cu >10 mm Hg în primele 3 minute după asumarea ortostatismului și se corelează cu risc crescut de evenimente cardiovasculare și de mortalitate. Dacă se suspicionează coarctația de aortă (bărbat <30 de ani), tensiunea arterială se va măsura și la nivelul membrelor inferioare, valoarea mai mică a tensiunii arteriale la membrele inferioare confirmând diagnosticul[21].

Înregistrarea frecvenței cardiace și palparea pulsului ar trebui efectuate în momentul măsurării tensiunii arteriale, pentru a exclude eventuale aritmii. Evaluarea incorectă a tensiunii arteriale poate determina clasificarea inexactă, supraestimarea tensiunii arteriale reale și tratamentul inutil.

2. Măsurarea la domiciliu a tensiunii arteriale (MDTA)

Măsurarea la domiciliu a tensiunii arteriale reprezintă media citirilor efectuate cu un monitor semiautomat, validat, timp de cel puțin 3 zile și preferabil 6-7 zile consecutive înaintea fiecărei vizite la clinică, cu citiri dimineața și seara, după 5 minute de odihnă, cu pacientul în poziție șezândă, cu spatele și brațul sprijinite; fiecare sesiunea de măsurare a tensiunii arteriale trebuie să cuprindă două citiri efectuate la interval de 1-2 minute.

Comparativ cu tensiunea arterială măsurată în cabinetul medical, valorile MDTA sunt mai scăzute, iar pragul de diagnostic pentru HTA este ≥135/85 mm Hg (echivalent cu tensiunea arterială în cabinetul medical ≥140/90 mm Hg) (Tabelul 2). O serie de studii prospective au evidențiat faptul că MDTA prezice mai bine morbiditatea și mortalitatea cardiovasculare, comparativ cu tensiunea măsurată în cabinetul medical[22].

MDTA a permis diferențierea unor subtipuri particulare de HTA:

TABELUL 2. Definiții ale HTA conform valorilor din cabinet, ambulatoriu și la domiciliu (conform[7, 43])

Categorie	TAS (mm Hg)		TAD (mm Hg)
TA în cabinet	≥140	și/sau	≥90
TA în ambulatoriu			
Media diurnă	≥135	și/sau	≥85
Media nocturnă	≥120	și/sau	≥70
MATA pe 24 ore	≥130	și/sau	≥80
Media TA la domiciliu	≥135	și/sau	≥85

TA, tensiunea arterială; MATA, monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale.

- HTA „de halat alb" reprezintă diferența dintre o tensiune arterială mai mare în cabinetul medical (tratată sau netratată) și una mai mică la domiciliu. Prevalența este de aproximativ 30-40% din populație. Este mai frecventă la vârstnici, femei și nefumători. Pacienții cu HTA „de halat alb" prezintă o activitate adrenergică crescută, prevalența mai mare a factorilor de risc metabolic, a afectării cardiace și vasculare, și risc mai mare de apariție a diabetului zaharat și progresie către HTA susținută. Studiile au evidențiat faptul că, deși valorile din HTA „de halat alb" sunt prin definiție normale în afara cabinetului, acestea au tendința să fie mai ridicate decât cele ale persoanelor normotensive, explicând astfel riscul crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare[23].
- HTA mascată reprezintă diferența dintre o tensiune arterială normală în cabinetul medical și una mai crescută când este măsurată prin MDTA sau MATA. Prevalența este de aproximativ 15%. Este mai frecventă la pacienții tineri, bărbați, fumători, cu nivel crescut de activitate fizică, consum de alcool și muncă stresantă. Obezitatea, boala cronică de rinichi, diabetul zaharat, istoricul familial de HTA și tensiunea arterială normală-ridicată în cabinetul medical se asociază cu o prevalență mai mare a HTA mascate. Studiile au arătat că riscul de evenimente cardiovasculare este mult mai mare în cazul HTA mascate, comparativ cu normotensiunea și HTA susținută[22].
- Adevărata normotensiune reprezintă situația în care valorile măsurătorilor tensiunii arteriale în cabinetul medical și la domiciliu sunt normale.
- HTA susținută reprezintă situația în care valorile măsurătorilor tensiunii arteriale în cabinetul medical și la domiciliu sunt crescute.

3. Monitorizarea ambulatorie a TA (MATA)

MATA oferă informații despre media citirilor tensiunii arteriale pe o perioadă definită, de obicei 24 de ore. Aparatul înregistrează la intervale de 15-30 de minute, iar valorile medii ale tensiunii arteriale sunt furnizate pe timpul zilei, al nopții și la 24 de ore. Sunt necesare 70% înregistrări utilizabile ale tensiunii arteriale pentru ca sesiunea să fie valabilă. Valorile MATA sunt mai scăzute decât valorile tensiunii arteriale din cabinetul medical, limita de diagnosticare pentru HTA fiind ≥130/80 mm Hg ca medie pe 24 de ore, ≥135/85 mm Hg ca medie pe timpul zilei și ≥120/70 mm Hg ca medie pe timpul nopții (cu echivalență în cabinetul medical ≥140/90 mm Hg). MATA reprezintă un predictor mai fidel în ceea ce privește afectarea de organ țintă mediată de HTA (AOTMH), evenimentele cardiovasculare, morbiditatea și mortalitatea de cauză coronariană și prin accident vascular cerebral (AVC)[24].

Există diferite profiluri ale MATA: „dipper“ (tensiunea nocturnă scade cu >10% din valoarea medie a tensiunii în timpul zilei), „non-dipper“ (tensiunea nocturnă nu scade), „reverse dipper“ (tensiunea nocturnă crește) și „dipper extrem“ (tensiunea nocturnă scade >20% din valoarea medie a tensiunii din timpul zilei). Tensiunea arterială scade în mod normal în timpul nopții. Tensiunea arterială nocturnă este un predictor mai puternic de prognostic pentru rezultatele monitorizării, comparativ cu tensiunea diurnă[23]. Lipsa scăderii tensiunii arteriale nocturne este determinată de tulburări de somn, sindromul de apnee în somn, obezitate, aportul crescut de sare, hipotensiunea ortostatică, boala cronică de rinichi, neuropatia diabetică, vârsta înaintată și disfuncții autonome. Pacienții cu reducerea <10% a tensiunii arteriale nocturne sau fără reducerea acesteia au un risc cardiovascular crescut.

La pacienții cu valori tensionale ușor crescute, pentru confirmarea diagnosticului de HTA sunt necesare multiple măsurători pe termen lung (cel puțin 2-3 vizite la interval de 2-3 săptămâni). La pacienții cu valori tensionale arteriale crescute și afectare de organ-țintă, confirmarea diagnosticului se poate realiza pe un singur set de măsurători[25].

Anamneza

Anamneza trebuie să obțină informații despre[8]:

- momentul diagnosticării HTA;
- valorile din trecut și actuale ale tensiunii arteriale;
- antecedentele heredo-colaterale de HTA, boli cardiovasculare, AVC, boală renală;
- alți factori de risc cardiovascular asociați (hipercolesterolemie familială);
- stilul de viață: condiția fizică, dieta și aportul de sare, variații ale greutății, folosirea de droguri recreaționale, tulburări ale somnului (apnee, sforăit – se recomandă obținerea de informații de la partener), orice disfuncție sexuală;
- medicația de fond antihipertensivă (doze, eficiență, reacții adverse) și nu numai (alte medicații care cresc tensiunea arterială, precum corticoterapia, antiinflamatoarele nesteroidiene, estrogenii, medicația naturistă);
- alte comorbidități asociate și influența lor asupra progresiei HTA, inclusiv potențiale cauze ale HTA secundare;
- la femei: HTA în sarcină, istoric de preeclampsie, utilizarea de anticoncepționale, menopauza și utilizarea tratamentului de substituție hormonală;
- documente medicale anterioare.

Tabloul clinic

Examenul clinic are rolul de identifica eventualele etiologii ale HTA, afectarea de organe-țintă mediate de HTA și semne ale altor comorbidități. Măsurarea tensiunii arteriale se va realiza cum s-a descris anterior. Sunt obligatorii și determinarea frecvenței cardiace la toți pacienții, aceasta putând evidenția un risc cardiovascular crescut, precum și calcularea indicelui de masă corporală. Frecvent omisă din practică, măsurarea circumferinței taliei are rol important în evaluarea riscului de sindrom metabolic și de dezvoltare a diabetului zaharat tip II (risc crescut dacă circumferința taliei >102 cm la bărbați și >88 cm la femei). Pentru identificarea semnelor de afectare a organelor-țintă mediate de HTA se recomandă[7]:

- cordul – auscultația cordului și a arterelor carotide: aritmii, galop, sufluri, stază pulmonară, stază sistemică (edeme, jugulare turgide);
- arterele periferice – palpare: diminuarea sau absența pulsului periferic, asimetria pulsului, tegumente reci, leziuni tegumentare;
- creierul – examinarea neurologică și evaluarea capacității neuro-cognitive: deficite motorii sau senzoriale;
- ocular – anomalii ale examenului fundului de ochi.

Semnele care orientează diagnosticul către HTA secundară pot fi: pete *café-au-lait* de neurofibromatoză (feocromocitom); rinichi de dimeniuni crescute (rinichi polichistic); sufluri la nivelul arterelor renale (HTA reno-vasculară); diferența între pulsul radial și cel femural (coarctație de aortă); semne de boală Cushing, acromegalie, hipo- și hipertiroidism[7].

Investigații paraclinice

Examenele uzuale pentru evaluarea pacienților hipertensivi sunt[7]:

- hemoglobina și/sau hematocritul: pot identifica o serie de patologii asociate HTA și bolilor cardiovasculare, precum anemia corelată cu boala cronică de rinichi și siclemia;

- glicemia *à jeun* şi hemoglobina glicozilată (HbA1c): ajută la stabilirea diagnosticului cert de diabet zaharat;
- profilul lipidic: colesterolul total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceridele serice;
- ionograma: sodiul şi potasiul seric;
- acidul uric seric;
- creatinina serică şi rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG);
- testele funcţionale hepatice: o serie de medicamente pot afecta funcţia hepatică;
- analizele urinare: examinarea microscopică, proteinuria prin testare urinară rapidă (tip *dipstick*) sau, ideal, prin raportul albumină/creatinină urinară;
- Electrocardiograma (ECG) cu 12 derivaţii.

Afectarea organelor-ţintă mediată de HTA (AOTMH)

AOTMH reprezintă modificările structurale sau funcţionale de la nivelul arterelor sau organelor-ţintă (cord, vase de sânge, creier, ochi, rinichi) induse de HTA. Afectarea organelor ţintă este un indicator de boală cardiovasculară asimptomatică sau preclinică. AOTMH apare frecvent în HTA severă sau de lungă durată, însă se poate intâlni şi în HTA uşoară sau moderată. Dacă medicaţia antihipertensivă este instituită devreme, anumite forme de AOTMH pot fi reversibile. Însă, dacă HTA este de lungă durată, AOTMH poate deveni ireversibilă, în ciuda controlului HTA. Şi în acest caz se recomandă administrarea de tratament antihipertensiv, deoarece poate temporiza progresia AOTMH şi diminua riscul cardiovascular.

Cordul şi HTA

Afectarea cardiacă corelată cu HTA cuprinde hipertrofia ventriculară stângă, afectarea relaxării ventriculului stâng, dilatarea atriului stâng, riscul crescut de aritmii, riscul crescut de insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie păstrată şi de insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă.

Afectarea cardiacă reprezintă consecinţa răspunsului adaptativ al cordului la creşterea postsarcinii, în asociere cu rezistenţa vasculară sistemică crescută. Drept urmare, apare hipertrofia miocitară, cu creşterea grosimii pereţilorşi cu diametrul ventriculului stâng în limite normale sau chiar în scădere. Creşterea colagenului interstiţial determină rigidizarea miocardului, cu alterarea funcţiei diastolice. Funcţia sistolică se menţine în limite normale. Astfel, la efort creşte presiunea telediastolică a ventriculului stâng şi retrograd, în circulaţia pulmonară, cu apariţia fenomenelor de insuficienţă cardiacă stângă. HTA necontrolată pe termen lung determină dilatarea ventriculară şi scăderea fracţiei de ejecţie. Hipertrofia ventriculară stângă determină creşterea necesarului de oxigen (numărul capilarelor miocardice nu creşte simultan cu hipertrofia miocitară) şi, consecutiv, ischemie miocardică. Prin urmare, pacienţii cu hipertrofie ventriculară stângă prezintă un risc mai mare de boală coronariană ischemică şi de infarct miocardic, prin accelerarea aterosclerozei arterelor coronare epicardice[26,27].

TABELUL 3. Criteriile ECG de hipertrofie ventriculară stângă (conform[7])

Criterii ECG de voltaj	Criterii de hipertrofie ventriculară stângă
S (V1) + R (V5) – criterii Sokolow-Lyon	>35 mm
Unda R în AVL	≥11 mm
S (V3) + R (AVL) – voltaj Cornell	≥28 mm (bărbaţi)
	>20 mm (femei)
Produsul Cornell	>2 440 mm.ms

Afectarea cardiacă este evaluată prin electrocardiogramă, ecocardiografie transtoracică, rezonanţă magnetică, monitorizare Holter pe 24 ore şi testare la efort.

Electrocardiograma (ECG) cu 12 derivaţii face parte din examinarea uzuală a tuturor pacienţilor. Hipertrofia ventriculară stângă nu poate fi exclusă de electrocardiografie, astfel încât este necesară ecocardiografia, atunci când structura şi funcţia cardiacă pot influenţa tratamentul. Pe lângă hipertrofia ventriculară stângă, prezenţa tiparului „tip *strain*" electrocardiografic (negativarea undelor T în derivaţiile I, aVL, V5, V6, subdenivelarea punctului J, subdenivelarea ST) se asociază cu risc crescut cardiovascular. Cele mai frecvente criterii de hipertrofie ventriculară stângă sunt redate în Tabelul 3.

Ecocardiografia transtoracică 2D

Ecocardiografia prezintă specificitate şi sensibilitate mai mare decât ECG în identificarea hipertrofiei ventriculare stângi şi predicţia riscului cardiovascular. Ecocardiografia transtoracică bidimensională oferă informaţii despre geometria ventriculului stâng, volumul atriului stâng, dimensiunile aortei, funcţia sistolică şi diastolică a ventriculului stâng, funcţia de pompă şi volumul-bătaie. Pacienţii cu HTA asociază frecvent dimensiuni crescute ale atriului stâng, prezentând astfel risc de apariţie a fibrilaţiei atriale. Geometria anormală a ventriculului stâng la pacienţii hipertensivi se corelează cu disfuncţie diastolică, ce se poate cuantifica prin evaluări ce combină flux transmitral cu Doppler tisular. Regresia ecocardiografică a hipertrofiei ventriculului stâng, ca urmare a tratamentului antihipertensiv, se asociază cu ameliorarea prognosticului[28].

Ecocardiografia transtoracică 3D

Ecocardiografia transtoracică 3D este mai fiabilă pentru masa ventricului stâng, volum, fracția de ejecție și are reproductibilitate superioară față de ecocardiografia transtoracică 2D, însă validarea prognostică este inferioară.

Rezonanța magnetică cardiacă

Rezonanța magnetică cardiacă reprezintă standardul de aur pentru cuantificarea anatomică și funcțională a cordului[8].

Vasele de sânge și HTA

Vasele mari (aorta, arterele cerebrale, renale, coronare, splahnice) sunt afectate prin accelerarea procesului de ateroscleroză. Modificarea structurii peretelui acestor vase mari determină rigidizarea acestora, cu creșterea secundară a tensiunii arteriale sistolice și a presiunii pulsului.

Vasele mici sunt afectate prin hipertrofia celulelor musculare netede de la nivelul peretelui, cu îngroșarea și remodelarea acestuia, determinând scăderea diametrului vasului și creșterea rezistenței vasculare periferice.

Afectarea vasculară poate fi evaluată prin examinarea ultrasonografică a arterelor carotide, determinarea velocității undei pulsului și indicele gleznă-braț.

Arterele carotide

Evaluarea ultrasonografică a arterelor carotide se efectuează prin măsurarea grosimii intimă-medie (IMT) la nivel carotidian și/sau prin prezența plăcilor de aterom. Valoarea IMT >0,9 mm este considerată anormală, iar ≥1,5 mm sau creșterea focală a grosimii de 0,5 mm ori cu 50% față de valoarea IMT a segmentelor carotidiene adiacente, definește prezența unei plăci aterosclerotice[29].

Velocitatea undei pulsului

Cuantificarea velocității undei de puls carotido-femural reprezintă standardul de aur pentru evaluarea gradului de rigiditate al arterelor mari. O velocitate >10 m/s traduce alterarea semnificativă a funcției aortice la un bolnav hipertensiv de vârstă medie.

Indicele gleznă-braț

Un indice gleznă-braț <0,9 indică boală arterială periferică a membrelor inferioare și ateroscleroză în stadiu avansat. Chiar și prezența bolii arteriale periferice asimptomatice cu indicele gleznă-braț mic se asociază cu creșterea incidenței morbidității de cauză cardiovasculară și a evenimentelor cardiovasculare fatale. Indicele gleznă-braț nu se efectuează uzual, dar trebuie recomandat în cazul pacienților cu simptomatologie de boală arterială periferică sau al celor cu risc cardiovascular moderat[30].

Creierul și HTA

HTA crește riscul de accident ischemic tranzitoriu și AVC (de aproximativ 6 ori), afectând atât vasele mari cerebrale, cât și microcirculația. Astfel, HTA reprezintă cel mai important factor de risc tratabil pentru AVC. Alți factori ce cresc riscul de AVC la pacienții hipertensivi sunt vârsta <55 de ani, fumatul și oprirea medicației antihipertensive. Patologia neurologică în HTA poate fi evaluată prin următoarele investigații[31]:

- Tomografia computerizată (CT) cerebrală: cea mai utilizată investigație pentru diagnosticarea AVC; singurul dezavantaj este reprezentat de absența identificării ischemiei imediat după ocluzia vasului;
- Rezonanța magnetică (RM): investigație superioară CT, deoarece poate decela leziunile ischemice în câteva minute de la producere; nu se utilizează frecvent din cauza costurilor ridicate și disponibilității reduse;
- Angio-CT sau angio-RM: oferă informații vasculare cu rezoluție înaltă asupra circulației intra- și extracraniene; nu se utilizează frecvent din cauza costurilor ridicate și disponibilității reduse;
- Angiografia cerebrală;
- Ecografia duplex carotidiană;
- Testele de evaluare cognitivă: HTA are consecințe negative importante asupra cogniției; la nivel cerebral apare leucoaraioza („rarefierea“ substanței albe periventriculare decelabile la CT sau RM), ce stă la baza tulburărilor cognitive și de memorie care evoluează spre demență vasculară.

Retina și HTA

Examenul fundului de ochi este recomandat la toți pacienții cu HTA gradul II sau III sau cei cu HTA și diabet zaharat, care prezintă risc ridicat de dezvoltare a retinopatiei, însă ar trebui luat în calcul și la alți pacienți hipertensivi. Retinopatia hipertensivă severă este caracterizată de prezența hemoragiilor retiniene, a microanevrismelor, a exsudatelor dure, a exsudatelor cu aspect vătos și a edemului papilar[7].

Rinichiul și HTA

HTA reprezintă a doua cauză importantă a bolii cronice de rinichi, după diabetul zaharat, fiind unul dintre factorii de prognostic negativ atât cardiovascular, cât și renal. Diagnosticul afectării renale cuprinde determinarea valorii creatininei serice, estimarea ratei de filtrare glomerulară (eRFG) sau prezența albuminuriei. eRFG se poate calcula conform formulei CKD-Epidemiology Collaboration, după formula

TABELUL 4. Factori care influențează riscul cardiovascular la pacienții cu HTA (conform[7])

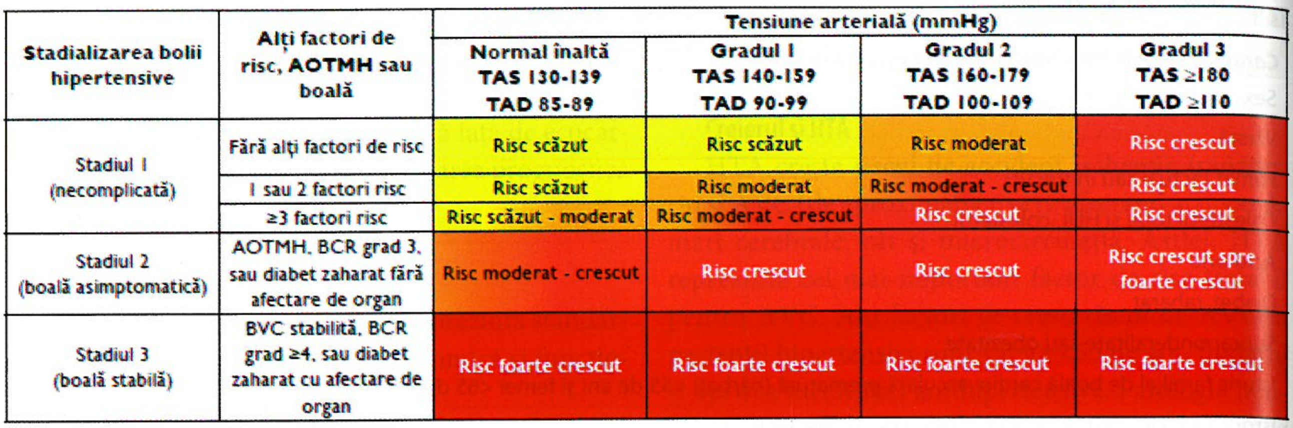
Caracteristici demografice și parametri de laborator
Sex (bărbați > femei)
Vârstă
Fumat (actual sau în trecut)
Colesterol total și HDL-colesterol
Acid uric
Diabet zaharat
Supraponderalitate sau obezitate
Istoric familial de boală cardiovasculară prematură (bărbați <55 de ani și femei <65 de ani)
Istoric familial sau parental de HTA cu debut precoce
Menopauză cu debut precoce
Stil de viață sedentar
Factori psihosociali și socioeconomici
Frecvență cardiacă (valori în repaus >80 bătăi/min.)
AOTMH asimptomatică
Rigiditate arterială
Presiunea pulsului (la vârstnici) >60 mm Hg
Velocitatea undei pulsului carotido-femural >10 m/s
Hipertrofie ventriculară stângă pe ECG (indicele Sokolow-Lyon >35 mm, sau R în AVL ≥11 mm; durata produsului voltajului Cornell >2 440 mm.ms sau voltajul Cornell >28 mm la bărbați ori >20 mm la femei)
Hipertrofie ventriculară stângă ecocardiografic [indicele de masă VS: bărbați >50 g/m^2, femei >47 g/m^2 (suprafața în m^2); indexarea pentru suprafața corporală poate fi folosită în cazul pacienților cu greutate normală; masa ventriculului stâng/suprafața corporală g/m^2 >115 (bărbați) și >95 (femei)]
Microalbuminurie (30-300 mg/24 ore) sau raport albumină/creatinină crescut (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (preferabil din urina de dimineață)
Boală cronică de rinichi moderată cu eRFG >30-59 ml/min./1,73 m^2 sau severă cu eRFG < 30ml/min./1,73 m^2
Indicele gleznă-braț <0,9
Retinopatie avansată: hemoragii sau exudate, edem papilar
Boală cardiovasculară sau renală stabilită
Boală cerebrovasculară: AVC ischemic, hemoragie cerebrală, accident ischemic tranzitoriu
Boală coronariană ischemică: infarct miocardic, angină, revascularizare miocardică
Prezența plăcilor ateromatoase la imagistică
Insuficiență cardiacă, inclusiv insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
Boală arterială periferică
Fibrilație atrială

MDRD sau în funcție de clearance-ul creatininei, calculat după formula Cockroft-Gault. Cuantificarea albuminuriei este de preferat a se efectua prin calcularea raportului albumină/creatinină (ACR) dintr-o probă de urină (preferabil urina de dimineață). Reducerea treptată a eRFG și creșterea albuminuriei indică degradarea progresivă a funcției renale, ambele reprezentând factori de predicție independenți și suplimentari pentru creșterea riscului cardiovascular și evoluția bolii renale. Se recomandă cuantificarea creatininei serice, a eRFG și a ACR la toți pacienții cu HTA. În cazul pacienților cu boală cronică de rinichi, acești indicatori vor fi repetați anual. Testul urinar *dipstick* negativ nu exclude albuminuria, spre deosebire de ACR normal[32].

Evaluarea riscului cardiovascular

HTA apare rareori izolată, fiind des asociată cu alți factori de risc cardiovascular, precum dislipidemia și intoleranța la glucoză. Prin urmare, se recomandă determinarea riscului total cardiovascular, respectiv probabilitatea unei persoane de a dezvolta un eveniment cardiovascular pe o perioadă definită, acesta reprezentând un element esențial în cuantificarea riscului la pacienții hipertensivi[7].

Începând cu 2003, Ghidurile Europene de Prevenție recomandă utilizarea sistemului SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) pentru estimarea riscului cardiovascular la 10 ani (prin eveniment aterosclerotic fatal în relație cu vârsta, sexul, fumatul, nivelul colesterolului total și TAS).



Stadializarea bolii hipertensive	Alți factori de risc, AOTMH sau boală	Tensiune arterială (mmHg)			
		Normal înaltă TAS 130-139 TAD 85-89	Gradul I TAS 140-159 TAD 90-99	Gradul 2 TAS 160-179 TAD 100-109	Gradul 3 TAS ≥180 TAD ≥110
Stadiul I (necomplicată)	Fără alți factori de risc	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc moderat	Risc crescut
	1 sau 2 factori risc	Risc scăzut	Risc moderat	Risc moderat - crescut	Risc crescut
	≥3 factori risc	Risc scăzut - moderat	Risc moderat - crescut	Risc crescut	Risc crescut
Stadiul 2 (boală asimptomatică)	AOTMH, BCR grad 3, sau diabet zaharat fără afectare de organ	Risc moderat - crescut	Risc crescut	Risc crescut	Risc crescut spre foarte crescut
Stadiul 3 (boală stabilă)	BVC stabilită, BCR grad ≥4, sau diabet zaharat cu afectare de organ	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut

FIGURA 1. Estimarea riscului cardiovascular în funcție de stadializarea HTA, factorii de risc, AOTMH și comorbidități (conform[7])

TABELUL 5. Modificatorii de risc care cresc riscul cardiovascular estimat prin SCORE (conform[7,43])

Deprivare socială
Obezitate (prin indice de masă coproral) și obezitate centrală (prin circumferința abdominală)
Sedentarism
Stres psihosocial, inclusiv epuizarea fizică
Istoric familial de boală cardiovasculară prematură (vârsta <55 de ani la bărbați și <60 de ani la femei)
Boli autoimune sau alte boli inflamatorii
Afecțiuni psihiatrice majore
Tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
Fibrilație atrială
Hipertrofia ventriculului stâng
Boală cronică de rinichi
Sindrom de apnee obstructivă în somn

Se utilizează termenii de risc scăzut, mediu, înalt și foarte înalt pentru estimarea riscului de eveniment cardiovascular fatal sau non-fatal la 10 ani (Fig. 1)[33].

Factorii care influențează riscul cardiovascular la pacienții hipertensivi sunt descriși în Tabelul 4.

Pacienții hipertensivi cu risc înalt sau foarte înalt de eveniment cardiovascularnu mai au nevoie de cuantificare formală a riscului cardiovascular pentru a evalua necesitatea tratamentului antihipertensiv sau a altor factori de risc cardiovascular. Pentru ceilalți pacienți hipertensivi se utilizează sistemul SCORE pentru estimarea riscului cardiovascular la 10 ani. De asemenea, la acest risc estimat ar trebui să se adauge și evaluarea afectării de organ-țintă, care crește suplimentar riscul cardiovascular, chiar dacă este asimptomatică[33].

O serie de factori (Tabelul 5) pot modifica riscul cardiovascular estimat prin sistemul SCORE, astfel încât pacienții cu risc scăzut sau moderat pot fi încadrați cu risc înalt, în condițiile asocierii cu unul dintre acești factori.

Tratamentul HTA

Tratamentul HTA presupune modificarea stilului de viață și tratament medicamentos.

Recomandările ghidurilor în funcție de gradul HTA (Fig. 2)[7,43]:

Inițierea tratamentului antihipertensiv în funcție de tensiunea arterială măsurată în cabinet[7,34]:

- Vârsta 18-65 de ani: se va iniția tratament medicamentos dacă TAS ≥140 mm Hg și TAD ≥90 mm Hg, indiferent dacă pacienții au HTA complicată sau necomplicată;
- Vârsta 65-79 de ani: se mențin aceleași limite, cu inițierea terapiei la TA ≥140/90 mm Hg, dacă tratamentul este bine tolerat;
- la pacienții coronarieni sau cu AVC/accident ischemic tranzitoriu în antecedente (risc foarte înalt) se recomandă inițierea tratamentului de la tensiunea arterială normal-înaltă pentru categoriile de vârstă 18-65 și 65-79 de ani;
- Vârsta ≥80 de ani cu condiție fizică bună, tratamentul antihipertensiv și modificările stilului de viață sunt recomandate când TAS ≥160 mm Hg.

Valorile-țintă ale tensiunii arteriale

Cel mai recent Ghid European de HTA din 2023 recomandă următoarele valori-țintă[43]:

- În cazul utilizării medicației antihipertensive, principalul obiectiv este scăderea tensiunii arteriale <140 mm Hg la toți pacienții; dacă tratamentul este bine tolerat, valoarea-țintă ar trebui să fie <130/80 mm Hg sau mai mică la majoritatea pacienților;
- În cazul utilizării medicației antihipertensive, la pacienții cu vârsta <65 de ani se recomandă ca TAS să fie redusă până la 120-129 mm Hg; pentru cei cu risc mic-moderat, dovezile sunt mai reduse;
- În cazul utilizării medicației antihipertensive, la pacienții ≥65 de ani se recomandă ca TAS să fie în

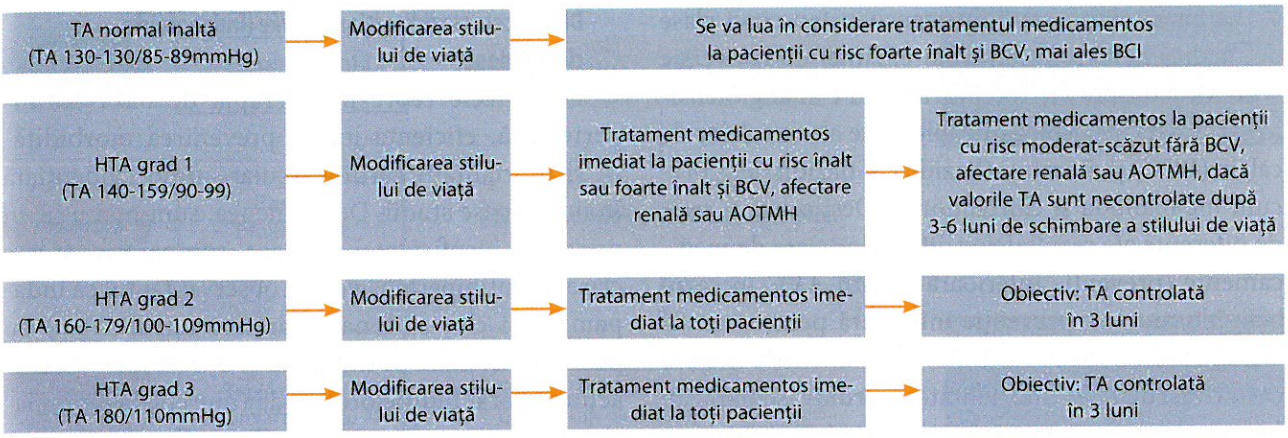

TA normal înaltă
(TA 130-130/85-89mmHg)
Modificarea stilului de viață
Se va lua în considerare tratamentul medicamentos la pacienții cu risc foarte înalt și BCV, mai ales BCI
HTA grad 1
(TA 140-159/90-99)
Modificarea stilului de viață
Tratament medicamentos imediat la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt și BCV, afectare renală sau AOTMH
Tratament medicamentos la pacienții cu risc moderat-scăzut fără BCV, afectare renală sau AOTMH, dacă valorile TA sunt necontrolate după 3-6 luni de schimbare a stilului de viață
HTA grad 2
(TA 160-179/100-109mmHg)
Modificarea stilului de viață
Tratament medicamentos imediat la toți pacienții
Obiectiv: TA controlată în 3 luni
HTA grad 3
(TA 180/110mmHg)
Modificarea stilului de viață
Tratament medicamentos imediat la toți pacienții
Obiectiv: TA controlată în 3 luni

FIGURA 2. Tratamentul HTA în funcție de gradul acesteia.
BCV, boală cardiovasculară; BCI, boală cardiacă ischemică; TA, tensiunea arterială.

intervalul 130-139 mm Hg, cu monitorizarea efectelor adverse. Valorile tensiunii arteriale sunt recomandate pentru pacienții din orice grupă de risc cardiovascular, cu sau fără boală cardiovasculară;

- TAD-țintă <80 mm Hg ar trebui luată în considerare la toți hipertensivii, indiferent de nivelul de risc sau de comorbidități;
- În cazul utilizării medicației antihipertensive, la pacienții diabetici se recomandă ca ținta tensiunii arteriale măsurată în cabinet să fie 130 mm Hg sau chiar mai mică; la pacienții ≥65 de ani, TAS-țintă ar trebui să fie în intervalul 130-140 mm Hg dacă este bine tolerată; TAS nu ar trebui scăzută <120 mm Hg și TAD ar trebui scăzută <80 mm Hg.

Tratamentul non-farmacologic al HTA

Tratamentul non-farmacologic cuprinde măsurile ce înglobează modificarea stilului de viață, cum sunt restricția de sare, consumul moderat de alcool, dieta de tip DASH, scăderea în greutate, activitatea fizică regulată și renunțarea la fumat.

La pacienții cu HTA gradul I, modificarea stilului de viață poate preveni sau chiar întârzia inițierea tratamentului medicamentos. În cazul pacienților cu AOTMH sau risc cardiovascular înalt, tratamentul medicamentos ar trebui început cât mai repede, modificarea stilului de viață putând amplifica eficiența tratamentului antihipertensiv. Un dezavantaj important al modificării stilului de viață este reprezentat de persistența slabă în timp.

Măsuri ce presupun modificarea stilului de viață[35]:

- Restricția de sare: se recomandă un consum de sodiu limitat la aproximativ 2 g/zi (echivalent a 5 g de sare/zi); consumul de sare rămâne o problemă majoră de sănătate publică, având în vedere că 80% din sarea consumată este ascunsă în alimente procesate.
- Consumul moderat de alcool: se recomandă limitarea la bărbați <14 unități/săptămână și la femei <8 unități/săptămână (1 unitate = echivalentul a 125 ml de vin sau a 250 ml de bere); se recomandă zile în care să nu se consume alcool în timpul săptămânii, precum și evitarea consumului excesiv de alcool într-o singură zi.
- Dieta DASH: dietă bogată în fructe, legume, cereale integrale, lactate sărace în grăsimi, pește, acizi grași nesaturați (în special ulei de măsline) și consumul redus de carne roșie, acizi grași saturați și băuturi îndulcite cu zahăr; cafeina s-a dovedit a avea un efect presor acut, însă consumul de cafea este asociat cu efecte cardiovasculare benefice.
- Scăderea în greutate și menținerea greutății corporale ideale (indicele de masă corporală 20-25 kg/m^2) și circumferinței abdominale optime (pentru bărbați <102 cm și pentru femei <88 cm).
- Activitatea fizică regulată: minimum 30 minute de activitate fizică de intensitate moderată de tip aerobic (mers, alergat ușor, ciclism, înot) de 5-7 ori pe săptămână.
- Renunțarea la fumat: fumatul reprezintă un factor major de risc pentru bolile cardiovasculare și cancer; fumatul reprezintă al doilea factor de risc major, după HTA, pentru povara globală a bolii, astfel că renunțarea la fumat este cea mai utilă metodă de modificare a stilului de viață pentru prevenirea bolilor cardiovasculare.

Tratamentul farmacologic al HTA

Ghidurile mai vechi (2013) recomandau utilizarea inițială a monoterapiilor, cu creșterea progresivă a dozelor sau înlocuirea cu alte monoterapii, fapt ce a demonstrat un efect slab al reducerii suplimentare a tensiunii arteriale, cu creșterea riscului de efecte adverse. Prin urmare, actualmente se recomandă inițierea terapiei antihipertensive sub formă de dublă terapie. Monoterapia se recomandă la pacienții cu HTA gradul 1 și risc scăzut, dacă tensiunea arterială este ușor crescută (TAS <150 mm Hg și TAD <95 mm Hg), la cei cu tensiune arterială normal-înaltă și risc cardiovascular foarte crescut sau în caz de vârstă înaintată/stare fragilă.

La baza terapiei antihipertensive stau cinci clase de medicamente: inhibitori ai enzimei de conversie (IECA), blocante ale receptorilor AT1 ai angiotensinei II (BRA), beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu (BCC) și diuretice (tiazidice și tiazidic-*like*, precum indapamida și clortalidona). Deși există o serie de diferențe ale rezultatelor diferitelor clase de medicamente (prevenție inferioară pentru AVC în cazul beta-blocantelor, prevenție inferioară pentru insuficiența cardiacă în cazul BCC), evenimentele majore cardiovasculare și mortalitatea cardiovasculară au fost similare la tratamentul bazat pe terapia inițială cu toate cele cinci clase de antihipertensive. Se pot asocia și alte clase de medicamente (alfa-blocante, agoniști centrali, antagoniști ai receptorilor pentru mineralocorticoizi), eficiente, dar care pot determina mai frecvent reacții adverse, fiind preferate în cazul HTA rezistente. Fiecare clasă de antihipertensive prezintă anumite avantaje și dezavantaje, ceea ce permite individualizarea terapiei în funcție de necesitățile pacientului[36].

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocantele receptorilor angiotensinei

IECA și BRA reprezintă cele mai utilizate clase de antihipertensive, având eficacitate similară celorlalte clase asupra evenimentelor cardiovasculare majore și mortalității. Nu se recomandă utilizarea IECA și a BRA concomitent pentru HTA, deoarece nu prezintă niciun beneficiu și pot determina efecte adverse renale severe. Ambele medicamente reduc albuminuria semnificativ, reduc progresia bolii cronice de rinichi diabetice și non-diabetice, previn AOTMH și scad incidența fibrilației atriale. De asemenea, sunt recomandate în infarctul miocardic și în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă. La rasa neagră se preferă a se utiliza BRA, deoarece IECA prezintă risc de edem angioneurotic. Sunt contraindicate în sarcină, hiperpotasemie (potasiul >5,5 mmol/l) și stenoza bilaterală de artere renale[37].

Blocantele canalelor de calciu

BCC au efect mai mare asupra reducerii riscului de AVC, dar sunt mai puțin eficiente în ceea ce privește insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă. De asemenea, în comparație cu beta-blocantele, au eficiență mai crescută în reducerea progresiei aterosclerozei carotidiene, reducerea hipertrofiei ventriculare stângi și a proteinuriei. În practică, BCC dihidropiridinice sunt mai utilizate decât cele non-dihidropiridinice. BCC non-dihidropiridinice (verapamil, dilitiazem) sunt contraindicate în blocurile atrio-ventriculare sau sino-atrial de grad înalt, disfuncție severă de ventricul stâng (FEVS <40%) și bradicardie[7].

Diureticele tiazidice/tiazidic-*like* (indapamida, clortalidona)

Diureticele reprezintă terapia de bază antihipertensivă, eficiența lor în prevenirea morbidității și mortalității cardiovasculare fiind evidențiată în numeroase studii. De asemenea, sunt mai utile în prevenția insuficienței cardiace, comparativ cu alte clase de antihipertensive. S-a observat faptul că indapamida și clortalidona (diuretice tiazidic-*like*) au potență mai mare pe miligram și durată mai mare de acțiune decât hidroclorotiazida (diuretic tiazidic clasic). Cu toate acestea, o serie de studii au evidențiat faptul că hidroclorotiazida, clortalidona și indapamida au efecte similare asupra prognosticului cardiovascular, astfel că toate trei pot fi considerate agenți antihipertensivi adecvați. Un dezavantaj al acestor medicamente este reprezentat de apariția hipopotasemiei, determinând reacții adverse mai neplăcute decât în cazul blocantelor sistemului renină-angiotensină. Aceste diuretice tiazidice/tiazidic-*like* au efect antihipertensiv slab la pacienții cu eRFG <45 ml/min. și sunt ineficiente la eRFG <30 ml/min. Sunt contraindicate în gută[38].

Beta-blocantele

Beta-blocantele reduc semnificativ riscul de AVC (efect mai diminuat comparativ cu alte terapii antihipertensive), insuficiență cardiacă și evenimente cardiovasculare majore la pacienții hipertensivi, însă au efect mai redus asupra prevenției hipertrofiei ventriculului stâng, rigidității aortice și remodelării vaselor mici (în comparație cu BCC sau blocantele sistemului renină-angiotensină). Beta-blocantele, ca și diureticele, dar mai ales combinația lor determină risc crescut de diabet zaharat la persoanele cu predispoziție (sindrom metabolic). Cu toate acestea, beta-blocantele și-au dovedit eficiența, mai ales în anumite situații speciale, precum angina pectorală simptomatică, controlul frecvenței ventriculare, post-infarct miocardic, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție scăzută și ca alternativă la IECA/BRA la femeile tinere hipertensive care plănuiesc o sarcină pe viitor. Sunt contraindicate în astmul bronșic, blocul atrio-ventricular sau sino-atrial de grad înalt și bradicardie[39].

Alte medicamente antihipertensive

Medicamentele cu acțiune centrală sunt mai puțin utilizate, din cauza tolerabilității scăzute. Studiul ASCOT a evidențiat eficiența alfa-blocantului doxazosină ca terapie de linia a treia, fiind mai eficient decât placebo, dar mai puțin eficient decât spironolactona. Celelalte antihipertensive nu se utilizează uzual, ci doar în cazul HTA rezistente la tratament[8].

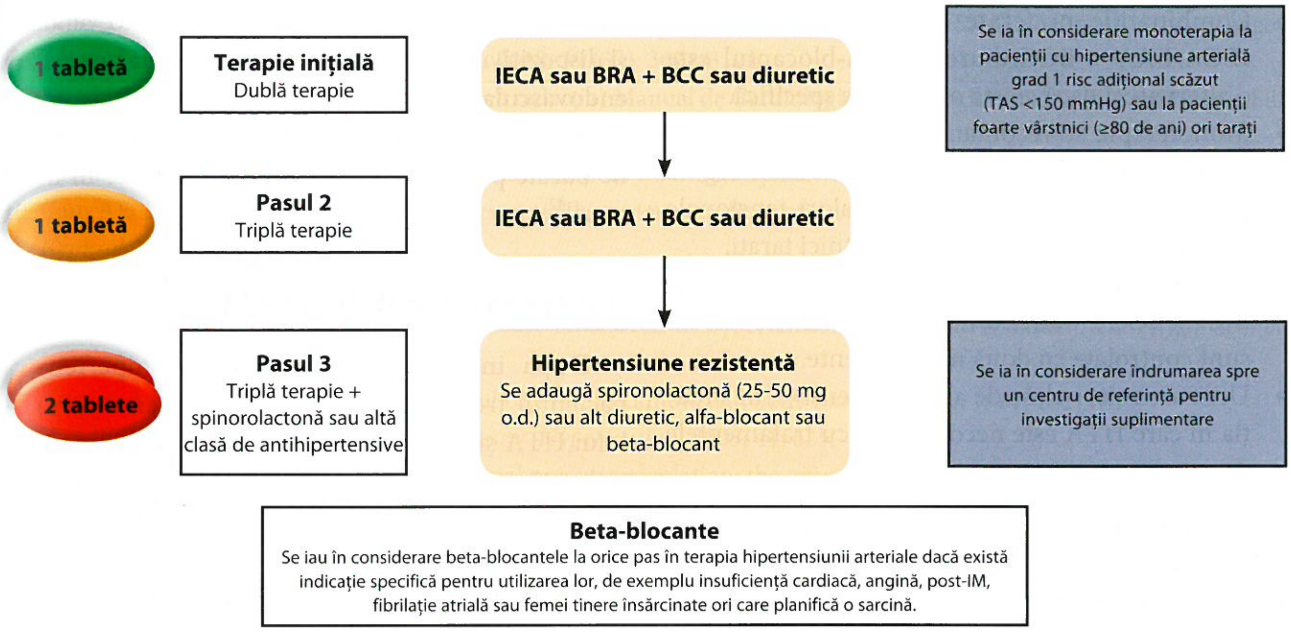

1 tabletă
Terapie inițială
Dublă terapie
IECA sau BRA + BCC sau diuretic
Se ia în considerare monoterapia la pacienții cu hipertensiune arterială grad 1 risc adițional scăzut (TAS <150 mmHg) sau la pacienții foarte vârstnici (≥80 de ani) ori tarați
1 tabletă
Pasul 2
Triplă terapie
IECA sau BRA + BCC sau diuretic
2 tablete
Pasul 3
Triplă terapie + spinorolactonă sau altă clasă de antihipertensive
Hipertensiune rezistentă
Se adaugă spironolactonă (25-50 mg o.d.) sau alt diuretic, alfa-blocant sau beta-blocant
Se ia în considerare îndrumarea spre un centru de referință pentru investigații suplimentare
Beta-blocante
Se iau în considerare beta-blocantele la orice pas în terapia hipertensiunii arteriale dacă există indicație specifică pentru utilizarea lor, de exemplu insuficiență cardiacă, angină, post-IM, fibrilație atrială sau femei tinere însărcinate ori care planifică o sarcină.

FIGURA 3. Algoritmul de tratament medicamentos al HTA necomplicate (conform [7,43])

Strategia terapeutică în HTA

Studiile evidențiază că 40% dintre pacienții cu HTA sunt tratați, iar dintre aceștia doar 35% au valori controlate ale tensiunii arteriale. Dificultatea obținerii controlului tensional este determinată de o serie de factori: inerția medicului sau a tratamentului (eșecul creșterii dozelor de medicamente), aderența redusă a pacientului la tratament (se asociază cu risc crescut cardiovascular), folosirea insuficientă a terapiei combinate (monoterapia reprezintă mai degrabă o terapie ineficientă) și complexitatea strategiilor terapeutice (non-aderența este în creștere proporțional cu numărul de comprimate administrate). Ghidul European de HTA (2023) sugerează astfel că cea mai bună strategie terapeutică pentru controlul tensional cuprinde utilizarea de combinații terapeutice, creșterea aderenței la tratament (de preferat o singură tabletă cu mai multe combinații medicamentoase) și utilizarea unui algoritm simplu, cu folosirea de combinații la majoritatea pacienților[7, 43].

Toate cele cinci clase de medicamente pot fi folosite în diferite combinații, având beneficii similare, cu excepția asocierii IECA și BRA, combinație ce nu prezintă beneficii suplimentare, dar care, pe de altă parte, crește suplimentar reacțiile adverse. Numeroase combinații între aceste cinci clase de medicamente se regăsesc într-o singură tabletă, facilitând astfel administrarea acestora pe termen lung. Asocierile IECA/BRA fie cu un BCC, fie cu un diuretic tiazidic/tiazidic-*like* sunt complementare, deoarece ambele activează sistemul renină-angiotensină, acțiune contracarată de asocierea lor cu IECA/BRA. Aceste combinații scad incidența reacțiilor adverse, cu reducerea riscului de hipopotasemie și de edeme gambiere (determinate de BCC). Asocierea beta-blocantelor se recomandă în contextul unei indicații clinice precum angina simptomatică, controlul frecvenței ventriculare, post-infarct, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, alternativă la IECA/BRA la femeile tinere care își doresc o sarcină.

Studiile au evidențiat faptul că administrarea asociată a două medicamente antihipertensive este mai sigură și mai bine tolerată decât monoterapia, chiar și la pacienții cu HTA gradul I. Astfel, inițierea terapiei combinate se asociază cu o rată mai mică a întreruperilor și pacienții prezintă un risc mai mic de evenimente cardiovasculare decât la administrarea inițială a unei monoterapii, cu creșterea progresivă a numărului de medicamente. Însă, la pacienții cu TA normal-înaltă și risc cardiovascular mare sau la pacienții vârstnici, inițierea monoterapiei ar putea fi indicată, deoarece este necesară doar o reducere mică a tensiunii arteriale pentru a ativnge valorile-țintă în cazul celor cu tensiune normal-înaltă, iar în cazul pacienților vârstnici, sensibilitatea baroreceptorilor este adesea scăzută, riscul de hipotensiune fiind mai mare[40].

Dacă tensiunea arterială este necontrolată cu trei medicamente (dintre care unul diuretic), pacientul se încadrează la HTA rezistentă, în condițiile în care au fost excluse etiologia secundară și aderența scăzută la tratament, iar valorile tensionale mari au fost confirmate în cabinet, prin MDTA sau MATA. În această situație, se pot asocia doze mici de spironolactonă (25-50 mg/zi) sau alt diuretic suplimentar (amiloridă, doze mari de tiazidic/tiazidic-*like*, diuretic de ansă), beta-blocante, alfa-blocante, agenți cu acțiune centrală (clonidina), sau rar minoxidil[41].

Algoritmul terapeutic al HTA (Fig. 3) cuprinde:

- Inițierea tratamentului cu o doză fixă care conține două medicamente.

- Combinațiile preferate de medicamente sunt: IECA/BRA + BCC/diuretic; beta-blocantul este o alternativă dacă există o indicație specifică.
- Monoterapia se recomandă la pacienții cu HTA gradul I cu risc scăzut și TAS <150 mm Hg, la pacienții cu risc foarte înalt și valori tensionale normal-înalte sau la pacienții vârstnici tarați.
- Utilizarea a trei clase de antihipertensive: IECA/BRA + BCC + diuretic, dacă valorile tensionale nu sunt controlate cu două medicamente.
- Utilizarea altor clase de antihipertensive, în situația în care HTA este necontrolată cu tratamentele anterioare.

Acest algoritm se utilizează la toți pacienții cu HTA necontrolată, în absența contraindicațiilor, dar se aplică la majoritatea pacienților în condiții specifice precum AOTMH, boli cerebro-vasculare, diabet zaharat sau boală arterială periferică.

Tratamentul HTA bazat pe dispozitive medicale

Terapiile bazate pe dispozitive cuprind stimularea baroreceptorilor carotidieni (pacemaker și stent), denervarea renală, crearea unei fistule arterio-venoase și dispozitivul pentru modificarea corpului carotidian endovascular prin ablație ghidată prin ultrasunete. Sunt necesare studii suplimentare pentru ca terapiile bazate pe dispozitive să fie recomandate în mod uzual[42].

Urmărirea pacientului cu HTA

După inițierea tratamentului antihipertensiv, pacientul trebuie revăzut pentru evaluarea controlului HTA și a reacțiilor adverse. Evalurea inițială ar trebui să se facă în primele două luni, ulterior în funcție de severitatea HTA și comorbiditățile asociate. Atunci când se atinge ținta tensiunii arteriale, intervalul de timp dintre evaluări depinde de necesitatea monitorizării comorbidităților și a funcției renale și variază între 3 și 12 luni. Se recomandă să se evalueze factorii de risc și afectarea asimptomatică de organ cel puțin o dată la 2 ani[8].

DE REȚINUT

- HTA primară este definită ca valori în cabinetul medical ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥140 mm Hg și/sau ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) ≥90 mm Hg.
- Măsurarea valorilor tensiunii arteriale cuprinde măsurarea la cabinet a tensiunii arteriale, măsurarea la domiciliu a tensiunii arteriale (MDTA) și monitorizarea ambulatorie a TA (MATA).
- Afectarea organelor-țintă mediată de HTA reprezintă modificările structurale sau funcționale de la nivelul arterelor sau organelor-țintă (cord, vase de sânge, creier, ochi, rinichi).
- Începând cu 2003, Ghidurile Europene de Prevenție recomandă utilizarea sistemului SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) pentru estimarea riscului cardiovascular la 10 ani.
- Tratamentul non-farmacologic cuprinde măsurile ce înglobează modificarea stilului de viață precum restricția de sare, consumul moderat de alcool, dieta de tip DASH, scăderea în greutate, activitatea fizică regulată și renunțarea la fumat.
- La baza terapiei anhipertensive stau cinci clase de medicamente: inhibitori ai enzimei de conversie (IECA), blocante ale receptorilor AT1 ai angiotensinei II (BRA), beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu (BCC) și diuretice (tiazidice și tiazidic-*like*, precum indapamida și clortalidona).

Bibliografie

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34: 1887–1920.
2. Mills K, Stefanescu A, Jiang He. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(4): 223-237.
3. Bin Zhou, Perel P, Mensah G, Eyyati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(11): 785-802.
4. Chow C, Teo K, Rangarajan S, et al. Prevalence,awareness, treatment and control of hypertension in rural and urban communities in high, mddle and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310(9): 959-968.
5. Collaboration NRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975-2015L a pooled analysis of 1479 population-based measurements studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389: 37-55.
6. Forouzanfar MH, Liu P, Roth G, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg. *JAMA*. 2017; 317(2): 165-182.

7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group-2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021-3104.
8. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA. (sub redacția) Manual de Cardiologie al Societății Române de Cardiologie. Ed. Medicală, București; 2020, p. 341-359.
9. Lilly LS. Pathophysiology of heart disease, sixth edition. In. Philadelphia: *Wolters Kluwer*; 2016, p. 310-334.
10. Cain AE, Khalil RA. Pathophysiology of essential hypertension: Role of the pump, the vessel, and the kidney. *Semin Nephrol.* 2002; 22(1): 3-16.
11. Hall și Guyton. Tratat de fiziologie a omului. Ediția a 11-a. Ed. Medicală Callisto, București; 2006, p. 216-230.
12. Granger JP, Alexander BT. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitrix oxide. *Acta Physio Scand.* 2000; 168: 161.
13. Guyton AC. Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991; 252: 1813.
14. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension.* 2003; 41: 625.
15. Hall JE. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding, dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(12): S258.
16. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev.* 1992; 14: 1785.
17. Lohmeier TE. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens.* 2001; 12: 147S.
18. Floras JS. Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow în human heart failure. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 940: 500.
19. Antunes-Rodrigues J, Castro M, Elias LLK, et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev.* 2004; 84: 169.
20. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analyses. *Lancet.* 2012; 379: 905-914.
21. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension.* 2010; 56: 56-61.
22. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2008; 30: 1289-1299.
23. Banegas JR, Ruilope L, Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1509-1520.
24. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens.* 2008; 26: 1919-1927.
25. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008; 51: 55-61.
26. Devereux RB, Watchell K, Gerdts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* 2004; 292: 2350-2356.
27. Muiesan ML. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension.* 2004; 43: 731-738.
28. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, et al. Measurement of left ventricular mass by real-time threedimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and M-mode measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21: 1001-1005.
29. Laurent S, Cokcroft J, Bortel LV, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
30. Reference Values for Arterial Stifness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2338-2350.
31. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996; 27: 1274-1282.
32. Ibsen H, Olsen MH, Watchell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005; 45: 198-202.
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2315-2381.
34. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs.* 2014; 74: 2033–2051.
35. Lim GB. Hypertension: low sodium and DASH diet to lower blood pressure. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15: 68.

36. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs.discontinuations because of adverse drug events – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016; 34: 1451-1463.
37. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan,ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1547–1559.
38. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015; 65: 1041-1046.
39. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens.* 2005; 23: 2113–2118.
40. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2011; 29: 610–618.
41. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation.* 2008; 118: 42–48.
42. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet.* 2014; 383: 622–629.
43. Giuseppe Mancia, Reinhold Kreutz, Mattias Brunstrom, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension.* 2023; 4: 1874-2071.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

Definiție

Hipertensiunea arterială (HTA) secundară este definită ca tensiunea arterială crescută, secundară unei cauze identificabile[1]. Identificarea etiologiei și fiziopatologiei HTA secundare este esențială la grupurile selectate de pacienți, deoarece terapia adecvată poate duce la vindecarea completă a HTA și eliminarea terapiei antihipertensive.

Date epidemiologice. Etiopatogenie

În timp ce majoritatea pacienților au HTA primară, care nu are o cauză identificabilă, este important să recunoaștem cauzele HTA secundare, deoarece 10% dintre pacienții hipertensivi au HTA secundară.[2]

Situațiile clinice comune care justifică investigații pentru o cauză secundară a HTA pot include:

- HTA rezistentă, adică tensiune arterială persistent mai mare de 140/90 mm Hg, în ciuda utilizării combinației de trei antihipertensive din clase diferite[3];
- O creștere acută a tensiunii arteriale la un pacient care a avut anterior tensiuni stabile;
- HTA dezvoltată la pacienții care nu sunt de culoare, înainte de vârsta de 30 de ani, care nu prezintă alți factori de risc pentru HTA, de exemplu obezitate, istoric familial etc.
- Pacienți cu HTA severă (tensiunea arterială mai mare de 180/110 mm Hg) și pacienți cu afectare a organelor-țintă, cum ar fi leziuni renale acute, manifestări neurologice, edem pulmonar rapid, retinopatie hipertensivă, hipertrofie ventriculară stângă etc.
- HTA asociată cu tulburări electrolitice, cum ar fi hipopotasemie sau alcaloză metabolică;
- Vârsta la debutul HTA înainte de pubertate.

Cauzele HTA secundare se clasifică în (Tabelul 6):

- Cauze renale (stenoza arterei renale, boala cronică de rinichi);
- Cauze vasculare (coarctația de aortă);
- Cauze endocrine (feocromocitom, hiperaldosteronism primar, sindrom Cushing, acromegalie, hipo-/hipertiroidism);
- Cauze neurovegetative (apneea obstructivă în somn).

Cele mai frecvente cauze ale HTA secundare sunt, în mare parte, considerate a fi hiperaldosteronismul primar, apneea obstructivă în somn și obezitatea, ultimele două cauzând hiperstimularea sistemului nervos simpatic[4].

HTA secundară este mai frecventă la copii, în comparație cu adulții, la care predomină HTA primară[5]. Afecțiunile renale sunt cea mai frecventă cauză a HTA secundare la copii și include leziuni renale cronice, sindroame nefritice acute și stenoza arterei renale. HTA este observată și în asociere cu sindromul Williams, neurofibromatoza sau alte anomalii ale vaselor renale. Utilizarea steroizilor iatrogenic pentru diferite afecțiuni este una dintre cele mai frecvente cauze de HTA la copii.

Formele genetice de HTA sunt rare, dar trebuie suspectate la pacienții cu debut precoce al HTA, membrii tineri ai familiei cu HTA și anomalii electrolitice asociate, alcaloză și hipokaliemie[5].

TABELUL 6. Cauzele HTA și evaluarea diagnostică

SISTEM	CAUZA	ISTORIC	EXAMEN CLINIC	PARACLINIC	TRATAMENT
RENAL	Stenoza de arteră renală	• Deteriorare bruscă a funcției renale după administrarea de IECA/BRA (>30%) • Edem pulmonar acut însoțit de funcție cardiacă normală	• Suflu abdominal	• Ecografie (un rinichi mai mic cu >1,5 cm față de celălalt) • Ecografie Doppler a arterelor renale • Angiografie RM sau CT a arterelor renale	• Angioplastie cu balon ± • Stentare
	Boala cronică de rinichi	• Infecții de tract urinar în copilărie • Caracteristici de vasculită sau glomerulonefrită (GN)	• Asimptomatic sau • Mase renale mobile • Rash vasculitic	• Bandeletă urinară și raportul albumină/creatinină urinară • eRFG • Ecografie renală • Teste imunologice (dacă glomerulonefrita este probabilă) • Biopsie renală (dacă glomerulonefrita este probabilă)	• Tratamentul HTA • Tratamentul bolii renale inflamatorii de bază
ENDOCRIN	Hiperaldosteronismul primar		• Slăbiciune • Fatigabilitate	• Hipopotasemie • Raportul albumină/creatinină urinară crescut • IRM/CT suprarenaliană ± cateterizarea bilaterală a venelor suprarenale	• Suprarenalectomie laparoscopică dacă secreția este unilaterală
	Feocromocitomul	• Palpitații • Transpirații • Pusee hipertensive • Vertij • Paloare • Anxietate		• Metanefrine plasmatice • Pentru localizare scintigrafie cu MIBG/IRM de torace/abdomen/pelvis	• Rezecție chirurgicală după alfa-blocadă adecvată
	Acromegalia	• Transpirații –Modificări tegumentare • Creșterea țesuturilor moi • Afectare vizuală	• Mâini și picioare mărite • Distanțare interdentară • Hemi-anopsia bitemporală	• IGF-1 seric	• Rezecția glandei pituitare
	Tiroida (hipo-/hipertiroidismul)	• Creștere în greutate • Fatigabilitate (hipotiroidism) • Iritabilitate • Scădere în greutate (hipertiroidism)	• Mixedem pretibial • Reducerea reflexelor de relaxare (hipotiroidism) • Exoftalmie (hipertiroidism)	• TSH seric	• Substituția tiroxinei (hipotiroidism) • Blocadă tiroidiană/chirurgie (hipertiroidism)
	Sindromul Cushing		• Facies „în lună plină" • Obezitate centrală • Cefalee pulsatilă • Consum cronic de steroizi	• Cortizol liber din urină/24 ore	
VASCULAR	Coarctația de aortă	• Frecvent diagnosticată în copilărie sau adolescență	• Diferență de puls sau tensiune arterială între membrele superioare sau între membrele superioare și cele inferioare • Suflu cardiac sau abdominal	• Ecocardiografie • Angiografie prin IRM • CT aortă	• Chirurgical, angioplastie sau conservator
RESPIRATOR	Sindromul de apnee în somn	• Somnolență diurnă (scor Epworth)	• Sforăit • Transpirații nocturne • Cefalee matinală • Mărirea circumferinței cefei, scorul Mallapati de 3 sau 4	• Puls-oximetrie nocturnă (screening) • Polisomnografie	• Scădere în greutate, • Dispozitiv de avansare mandibulară, • CPAP

IRM, imagistica prin rezonanță magnetică; CT, tomografie computerizată; CPAP, *continuous positive airway pressure.*

Hipertensiunea secundară de cauză renală

Studiile au arătat că HTA reno-vasculară este etiologia de bază în aproximativ 75% din cazurile de HTA secundară[6]. Orice afecțiune care compromite fluxul sangvin către rinichi poate contribui la HTA de cauză renovasculară.[7] HTA reno-vasculară afectează oamenii de toate vârstele.

Stenoza arterei renale secundară aterosclerozei este cea mai frecventă cauză și este observată mai ales la adulții în vârstă (>65 de ani). Are o prevalență mai mare la pacienții cu boală aterosclerotică cunoscută (cum ar fi cei cu boală coronariană, boală arterială periferică sau stenoza arterei carotide).

Displazia fibromusculară este observată de obicei la femeile tinere și reprezintă aproximativ 10% din cazurile de HTA reno-vasculară și 5,8% din cele de HTA secundară[8]. Pacienții cu HTA reno-vasculară sunt supuși adesea unei evaluări ample, pentru a găsi o cauză a HTA necontrolate.

Analize de laborator

- Examenul de urină – pentru a verifica proteinuria și hematuria. Prezența proteinuriei indică afectarea parenchimatoasă renală, în timp ce prezența hematuriei indică glomerulonefrita.
- Ureea și creatinina serică – pentru a evalua funcția renală inițială.
- Profilul metabolic bazal – pentru a evalua tulburările electrolitice și echilibrul acido-bazic.
- Nivelurile complementului și profilul autoimun – în cazurile suspectate de boli autoimune care afectează vascularizația renală.

Imagistica

Există mai multe modalități imagistice disponibile pentru a evalua HTA reno-vasculară. Deoarece cea mai frecventă cauză a HTA reno-vasculare este stenoza arterei renale, arteriografia renală rămâne standardul de aur pentru diagnostic[9]. Alte investigații imagistice care pot fi efectuate pentru evaluarea arterelor renale includ ultrasonografia duplex, tomografia computerizată cu angiografie (CTA) și angiografia prin rezonanță magnetică (MRA). Tipul de test imagistic folosit adesea depinde de suspiciunea de leziuni cu grad înalt și necesitatea intervenției[6].

Ultrasonografia duplex este testul imagistic inițial de elecție pentru evaluarea arterelor renale. Este relativ ieftin, neinvaziv și nu implică administrarea de substanță de contrast sau expunerea la radiații. S-a demonstrat că o scanare duplex are o corelație excelentă cu angiografia cu contrast[10]. Deși există mai multe criterii pentru a evalua prezența stenozei arterei renale, cel mai important semn este viteza sistolică de vârf, care dacă este mai mare de 180 cm/s sugerează prezența unei stenoze de peste 60%[11].

Tratamentul HTA reno-vasculare

Managementul HTA renovasculare are ca scop tratarea cauzei de bază. Acesta include terapia farmacologică, precum și pe cea invazivă.

Terapia farmacologică presupune utilizarea medicamentelor antihipertensive pentru controlul tensiunii arteriale. Colegiul American de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) susțin terapia farmacologică ca tratament de prima linie pentru stenoza arterei renale[12]. Blocantele canalelor de calciu, diureticele tiazidice, beta-blocantele și hidralazina s-au dovedit a fi eficiente pentru a controla tensiunea arterială la pacienții cu stenoză de arteră renală[7].

Pacienții cu boală cronică de rinichi ar trebui să facă modificări în stilul de viață, cu atenție deosebită acordată restricției de sodiu[13]. Atingerea țintelor TA recomandate în boala cronică de rinichi necesită, de obicei, o terapie combinată, reprezentată de un blocant de receptori de angiotensină cu un blocant de canale de calciu sau un diuretic tiazidic/tiazide-*like*, dacă rata de filtrare glomerulară este ≥45 ml/min./1,73 m^2 (boală cronică de rinichi stadiul 3a). La pacienții cu o RFG sub 30 ml/min./1,73 m^2, diureticele tiazidice ar trebui înlocuite, în general, cu diuretice de ansă, conform recomandărilor Ghidului European de Hipertensiune din 2023[13] (Fig. 4).

Angioplastia percutanată este tratamentul de elecție pentru HTA renovasculară cauzată de displazia fibromusculară și pentru pacienții cu stenoză aterosclerotică a arterei renale care nu este controlată cu medicamente.[14] Ghidurile ACC/AHA recomandă revascularizarea pentru boala arterei renale în următoarele scenarii:

- Pacienți cu stenoza arterei renale semnificativă hemodinamic și insuficiență cardiacă congestivă recurentă, inexplicabilă sau cu edem pulmonar brusc, inexplicabil (clasa Ia).
- Stenoză de arteră renală semnificativă hemodinamic și HTA accelerată, rezistentă, malignă sau HTA cu un rinichi mic unilateral inexplicabil și HTA cu intoleranță la medicamente (clasa IIa).
- Pacienți cu stenoza arterei renale bilateral și boală renală cronică progresivă sau cu stenoza arterei renale la un rinichi care funcționează singur (clasa IIa).
- Pacienți cu stenoza arterei renale semnificativă hemodinamic și angină instabilă (clasa IIa).

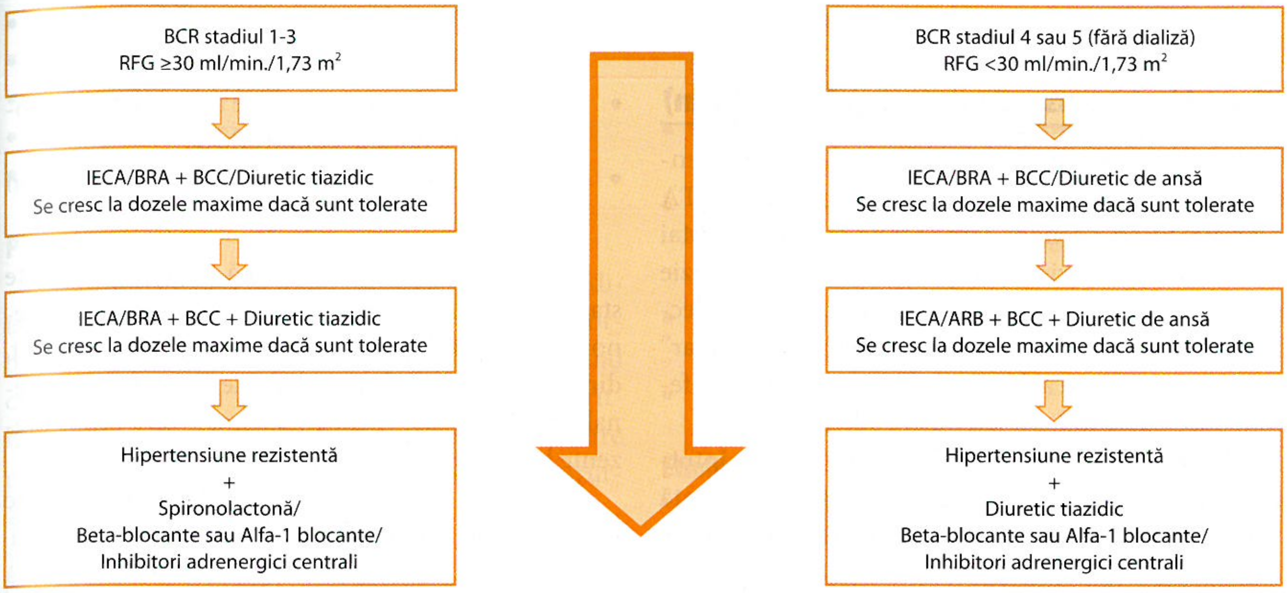

BCR stadiul 1-3
RFG ≥30 ml/min./1,73 m2
IECA/BRA + BCC/Diuretic tiazidic
Se cresc la dozele maxime dacă sunt tolerate
IECA/BRA + BCC + Diuretic tiazidic
Se cresc la dozele maxime dacă sunt tolerate
Hipertensiune rezistentă
+
Spironolactonă/
Beta-blocante sau Alfa-1 blocante/
Inhibitori adrenergici centrali
BCR stadiul 4 sau 5 (fără dializă)
RFG <30 ml/min./1,73 m2
IECA/BRA + BCC/Diuretic de ansă
Se cresc la dozele maxime dacă sunt tolerate
IECA/ARB + BCC + Diuretic de ansă
Se cresc la dozele maxime dacă sunt tolerate
Hipertensiune rezistentă
+
Diuretic tiazidic
Beta-blocante sau Alfa-1 blocante/
Inhibitori adrenergici centrali

FIGURA 4. Terapia de scădere a tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială și boală cronică de rinichi.
BCR, boală cronică de rinichi; IECA, inhibitori de enzimă de conversie; BRA, blocante ale receptorilor de angiotensină; BCC, blocante ale canalelor de calciu.
Sursă: Ghidul *European Society of Hypertension* (ESH) 2023 pentru managementul hipertensiunii arteriale[13]

- Rinichi viabil bilateral sau solitar asimptomatic cu stenoza arterei renale semnificativă hemodinamic (clasa IIb).
- Pacienți cu stenoza arterei renale și insuficiență renală cronică cu stenoza unilaterală a arterei renale (clasa IIb).
- Pe lângă angioplastie, plasarea de stent renal este indicată pentru pacienții cu leziuni aterosclerotice ostiale (clasa I).

Diagnosticul diferențial

Include cauze potențiale ale HTA secundare, cum ar fi:

- Feocromocitomul: se prezintă de obicei cu o constelație de simptome cum ar fi înroșirea feței, cefaleea, tahicardia și HTA necontrolată episodică. Este necesară dozarea metanefrinelor libere plasmatice sau a metanefrinelor fracționate urinare pe 24 de ore și a normetanefrinelor pentru a exclude feocromocitomul.
- Hiperaldosteronismul primar: prezintă hipokaliemie persistent și alcaloză metabolică. Pentru a exclude hiperaldosteronismul se determină raportul renină-aldosteron în plasmă.
- Apneea obstructivă în somn: de obicei observată la bărbații obezi, cu circumferința gâtului crescută și antecedente de sforăit. Diagnosticul impune efectuarea polisomnografiei/studiului somnului.
- Coarctația aortei: pacienții au de obicei un suflu sistolic, întârziere radio-femurală a pulsului și HTA la extremitățile superioare. Diagnosticul se stabilește prin angiografie RM sau CT.
- Sindromul Cushing: asociat cu facies caracteristic „în lună plină“), „cocoașă de bivol“, miopatie proximală, intoleranță la glucoză, striuri abdominale și obezitate centrală. Se va doza cortizolul liber urinar sau se va efectua testul de supresie cu dexametazonă în doză mică, pentru a exclude sindromul Cushing.

Complicații

Se datorează în principal tensiunii arteriale necontrolate și includ:

- Insuficiența renală
- Infarctul miocardic
- Accidentul vascular cerebral
- Edemul pulmonar
- Retinopatia
- Hipertrofia ventriculară stângă
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Anevrisme
- Demența vasculară.

Prognostic

HTA reno-vasculară netratată poate duce la insuficiență renală în stadiu terminal, cu un timp mediu de supraviețuire de 25 de luni și o rată a mortalității la 4 ani de 35%[15]. Managementul primar al HTA reno-vasculare ar trebui să urmărească corectarea cauzei de bază. HTA reno-vasculară din cauza stenozei aterosclerotice a arterei renale trebuie tratată în primul rând medicamentos, deoarece multiple studii nu au reușit să arate beneficiile renale sau cardiovasculare ale managementului invaziv.

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)

Este numit după J. W. Conn, care l-a descris pentru prima dată în 1955, la un pacient care avea HTA asociată cu un adenom care secreta aldosteron. Mai târziu, au fost descrise multe alte cazuri de hiperplazie suprarenală cu secreție de aldosteron crescută inadecvat, iar acum sintagma „hiperaldosteronism primar" este folosită pentru a descrie sindromul Conn, indiferent dacă pacientul are sau nu are adenom.

Diagnosticarea sindromului Conn nu este întotdeauna ușoară, dar recunoașterea este importantă pentru vindecarea HTA cu management chirurgical sau medical.

Etiologie

Sindromul poate fi secundar hiperplaziei suprarenale, adenomului suprarenal, carcinomului suprarenal secretor de aldosteron (1%) sau hiperaldosteronismului familial[16].

Date epidemiologice

Hiperaldosteronismul primar este cea mai frecventă cauză a HTA secundare și apare la aproximativ 6-20% dintre pacienții adulți hipertensivi[16].

Adenomul producător de aldosteron este prezent în 50-60% din cazuri, iar restul sunt determinate de hiperplazia suprarenală idiopatică sau bilaterală. Este de aproximativ două ori mai frecvent la femei decât la bărbați[16].

Tabloul clinic

Pacienții cu hiperaldosteronism primar au adesea vârsta de aproximativ 50-70 de ani și aproape toți sunt asimptomatici[17]. O parte dintre pacienți pot prezenta simptome de oboseală, slăbiciune musculară, crampe (secundare scăderii potasiului), cefalee și palpitații. Pot avea, de asemenea, ileus, polidipsie și poliurie, din cauza diabetului insipid nefrogen indus de hipokaliemie și HTA.

Investigații paraclinice

Hipokaliemia la un pacient hipertensiv este cel mai frecvent indiciu al hiperaldosteronismului primar. Cu toate acestea, potasiul seric normal poate fi prezent la până la 38% dintre pacienți, în special la pacienții cu hiperplazie suprarenală sau aldosteronism familial[18].

Analizele de sânge pot evidenția:

- Hipopotasemie (excreția urinară de potasiu este crescută, mai mult de 30 mmol/zi)
- Hipernatremie
- Alcaloză metabolică indusă de acțiunea aldosteronului asupra tubului contort distal
- 18-hidroxicorticosteronul plasmatic crescut în adenom și normal în hiperplazia suprarenală.

Odată ce producția autonomă de aldosteron este stabilită, următorul pas este evaluarea posibilului adenom. Totuși, CT poate oferi un diagnostic incorect, din cauza apariției frecvente a adenoamelor suprarenale nefuncționale (incidentaloame), care pot fi prezente la 4% din populația generală[16].

Înainte de măsurarea nivelului de aldosteron este important de cunoscut ritmul diurn al hormonului. Cele mai scăzute niveluri de aldosteron se observă la miezul nopții, iar cele mai mari valori se observă dimineața, între orele 7 și 8. Acest ritm diurn este păstrat la pacienții cu sindrom Conn.

Screeningul sindromului Conn se face în următoarele situații[19]:

- Pacienți cu HTA stadiul 2 sau 3.
- HTA rezistentă.
- HTA cu hipokaliemie spontană sau indusă de diuretice.
- HTA cu incidentalom suprarenal.
- Pacienți cu HTA și antecedente familiale de HTA precoce sau boală cerebrovasculară.
- Pacienți cu rude de gradul I diagnosticate cu aldosteronism primar.
- Orice pacient cu suspiciune de HTA secundară.

Tratament

Obiectivele tratamentului includ normalizarea tensiunii arteriale, a electroliților și a nivelurilor de aldosteron. Acest tratament include antagoniști de aldosteron, cum ar fi spironolactona sau eplerenona, ori alte diuretice care economisesc potasiul, precum amilorid. Adrenalectomia unilaterală la pacienții cu adenom unilateral vindecă HTA în 30-60% din cazuri, iar rata medie de vindecare la pacienții cu hiperaldosteronism idiopatic este de numai 19% după adrenalectomia unilaterală sau bilaterală[16]. Înainte de operație, pacientul trebuie să fie tratat cu spironolactonă timp de 4-6 săptămâni, pentru a reduce riscul de creștere a tensiunii arteriale în timpul intervenției chirurgicale.

Tratamentul nechirurgical este o opțiune pentru pacienții fragili și cu numeroase comorbidități. De asemenea, hiperplazia suprarenală bilaterală poate fi gestionată medical.

Diagnosticul diferențial[20]

- Feocromocitomul.

- Sindromul Cushing.
- Ingestia de lemn-dulce.
- Sindromul Gitelman.
- Carcinomul suprarenal.
- Sindromul Liddle.

Prognostic

Sindromul Conn netratat este asociat cu morbiditate și mortalitate ridicate. Cauza principală a morbidității este legată de HTA și hipokaliemie, fiind cunoscut faptul că aceasta din urmă provoacă aritmii cardiace, care pot fi fatale. Aproximativ 2/3 dintre pacienți devin normotensivi după intervenția chirurgicală, dar pot trece 6-12 luni până la stabilizarea tensiunii arteriale[16]. Peste 5 ani, doar aproximativ 50% dintre pacienți vor rămâne normotensivi[16]. Cei care nu reușesc să răspundă la spironolactonă înainte de intervenția chirurgicală vor continua, cel mai probabil, să fie hipertensivi după aceasta.

Complicații

Complicațiile sunt legate adesea de HTA cronică, care poate provoca infarct miocardic acut, AVC și insuficiență cardiacă. Cel mai important, HTA poate duce, de asemenea, la retinopatie și boală renală în stadiu terminal.

Feocromocitomul

Feocromocitomul este o tumoră a țesutului cromafin cu originea în medulosuprarenală. HTA apare la aproximativ 80-90% dintre pacienții cu feocromocitom[21]. Aproximativ jumătate din acești pacienți dezvoltă HTA susținută, alți 45% prezintă HTA paroxistică, în timp ce 5-15% sunt normotensivi[22].

Triada care include cefalee, palpitații și transpirații reprezintă complexul clinic clasic observat la pacienții cu feocromocitom. Alte simptome pot fi tahicardia, anxietatea și paloarea[23]. Majoritatea pacienților cu feocromocitom au niveluri sistemice de catecolamine semnificativ crescute, nivelurile de noradrenalină și adrenalină atingând de 5-10 ori limita superioară de referință; normotensiunea este observată mai ales la pacienții cu nivel relativ mic de catecolamine în circulație. Fenotipul clinic al sindromului hipertensiv depinde de mai mulți factori, inclusiv de conținutul de catecolamine al suprarenalelor, precum și de modelul și natura secreției acestora.

Screeningul trebuie luat în considerare în următoarele situații[24]:

- pacienții cu HTA care prezintă simptome paroxistice de transpirație, cefalee si palpitații;
- HTA rezistentă;
- formațiune suprarenală găsită accidental, cu sau fără HTA;
- istoric familial de feocromocitom;
- semne care indică un sindrom ereditar legat de feocromocitom;
- diagnosticul anterior de feocromocitom (testare biochimică anuală pentru a detecta boala recurentă);
- răspunsul paradoxal al TA la anestezie sau medicamente, de exemplu beta-blocante;
- HTA paroxistică.

Etiologie

Tumorile pot fi idiopatice sau familiale. Potrivit unui studiu recent, până la 35% din cazuri pot fi legate de mutații care cauzează boli germinale[25]. Sindroamele familiale cunoscute ca fiind asociate cu feocromocitomul sunt sindromul Von-Hippel Lindau, neoplazia endocrină multiplă de tip 2 și neurofibromatoza de tip 1.

Date epidemiologice

Ca și în cazul multor cauze secundare de HTA, feocromocitomul poate fi subdiagnosticat. Un studiu necroptic a identificat feocromocitoame nediagnosticate la 0,05% dintre autopsii[26].

Într-un studiu unicentric pe 4 180 de pacienți, feocromocitomul a fost găsit la 0,2% dintre pacienții cu HTA. Studiul a calculat o rată medie anuală de incidență de 0,5 la 100 000 de persoane-ani[27].

Investigații paraclinice

Testele biochimice ar trebui să includă măsurarea metanefrinelor libere plasmatice sau a metanefrinelor urinare fracționate/24 de ore. Metanefrinele plasmatice rămân standardul de aur. Precizia diagnosticului nu este semnificativ diferită între metanefrinele plasmatice și cele urinare, iar valorile normale ale acestor teste sunt adesea suficiente pentru a exclude feocromocitomul[28]. Secreția în exces de metanefrine sau normetanefrine, de trei-patru ori peste intervalul de referință superior, este de obicei patognomonică pentru feocromocitom[28].

Tumora poate fi localizată fie prin tomografie computerizată (CT) cu contrast, fie prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Clinicienii ar trebui să ia în considerare IRM la pacienții la care există o contraindicație pentru CT cu substanță de contrast, cum ar fi alergia la substanța de contrast, sarcina sau boala cronică de rinichi.

Imagistica standard ar trebui să includă întregul retroperitoneu, deoarece majoritatea tumorilor extra-suprarenale sunt localizate mai degrabă în retroperitoneu decât în pelvis sau torace. Dacă este detectată o tumoră extra-suprarenală sau o tumoră mai mare de 10 cm, trebuie căutată o boală multifocală sau metastatică[27]. Imagistica funcțională (scintigrafia) este eficientă în localizarea feocromocitomului și detectarea bolii multifocale sau metastatice.

Tratament

În timp ce tratamentul final al feocromocitomului este chirurgical, prin îndepărtarea tumorii, terapia farmacologică rămâne încă de importanță vitală în controlul preoperator și operator al tensiunii arteriale, precum și în cazurile de boală metastatică inoperabilă.

În timpul intervenției chirurgicale se pot eliberara cantități uriașe de catecolamine în circulație, care pot duce la o criză hipertensivă și la controlul inadecvat al acesteia. Astfel, se recomandă tratamentul farmacologic preoperator pentru a controla HTA, chiar și la pacienții normotensivi preoperator[29]. Astfel, se pot administra:

- Fenoxibenzamina, cel mai utilizat alfa-blocant, ce reduce fluctuațiile tensiunii arteriale și scade vasoconstricția, prevenind o criză hipertensivă intraoperator. Un dezavantaj este faptul că poate produce hipotensiune postoperator și tahicardie.
- Agenți antihipertensivi cu acțiune scurtă, intravenos, de exemplu nitroglicerina.
- Blocante specifice ale receptorilor alfa-1 adrenergici în locul fenoxibenzaminei, ca prazosinul, care pot preveni tahicardia.
- Blocante ale canalelor de calciu, ca vasodilatatoare eficiente.
- Beta-blocantele se folosesc doar în combinație cu un alt medicament alfa-adrenergic, pentru a preveni tahicardia reflexă. Dintre beta-blocante, se recomandă cele neselective (propranolol) sau dintre cele selective, metoprolol, atenolol.
- Chimioterapia se recomandă în caz de feocromocitom malign.

Complicațiile feocromocitomului

Sunt reprezentate de:

- Infarct miocardic
- Șoc cardiogen
- Accident vascular cerebral
- Insuficiență renală
- Edem pulmonar
- Sindromul de detresă respiratorie acută
- Aritmii cardiace
- Acidoză lactică
- Retinopatie hipertensivă
- Encefalopatie hipertensivă
- Convulsii (copii)
- Polidipsie, poliurie (copii)
- Vasculită cerebrală
- Enterocolită ischemică
- Infarct renal
- Anxietate.

Prognostic

Riscul de reapariție a feocromocitoamelor este prezent atât în cazurile sporadice, cât și în cazurile familiale. Într-un studiu pe 192 de pacienți cu feocromocitoame și paraganglioame, riscul de recidivă a fost mai mare în tumorile familiale, ale suprarenalei drepte și extra-suprarenale[30].

După cum s-a estimat printr-o metaanaliză recentă, rata de recurență după intervenția chirurgicală curativă pare să fie scăzută, de 3% la o perioadă medie de urmărire de 77 de luni[31].

Hipertensiunea secundară de cauză cardiovasculară

Coarctația de aortă

Este o afecțiune congenitală, care constă în îngustarea lumenului aortic, de regulă sub emergența arterei subclaviculare stângi, și reprezintă 5-8% dintre anomaliile cardiace[32]. Este o cauză rară de HTA și apare mai frecvent la persoanele tinere de sex masculin[33].

Tabloul clinic

Cel mai frecvent este prezentă HTA în jumătatea superioară a corpului (în amonte de stenoză), cel mai adesea la nivelul membrului superior drept, și normo- sau hipotensiune distal de stenoză. Poate fi însoțită de simptome legate de prezența valorilor crescute ale tensiunii arteriale, cum ar fi cefalee, palpitații și epistaxis sau, mai rar, de claudicație intermitentă la nivelul gambelor. Un semn clinic caracteristic este absența pulsului la nivelul arterei femurale. Se poate decela suflu sistolic subclavicular stâng, cu iradiere interscapulovertebrală la auscultație. De asemenea, se poate întâlni semnul Zusmann (pulsații ale arterelor intercostale) la palparea spațiilor intercostale. Poate apărea și hiperpulsatilitatea vaselor de la baza gâtului[34].

Investigații paraclinice[34,35]

- Electrocardiograma la un pacient cu coarctație poate evidenția hipertrofia ventriculară stângă, uneori severă; se mai pot obiectiva blocul de ramură stângă, fibrilația atrială.
- Radiografia toracică obiectivează ventriculul stâng mărit, pediculul vascular lărgit, iar aorta situată

distal de stenoză prezintă dilatație poststenotică, cu pulsații șterse sau absente.

- Ecocardiografia poate demonstra îngustarea arcului aortic la nivelul istmului, cu viteze Doppler crescute în această regiune, dar arcul poate apărea și hipoplazic. Pulsațiile aortei abdominale sunt reduse. Sunt obiectivate și consecințele hemodinamice, cu hipertrofie ventriculară stângă.
- Scanarea CT și IRM sunt utile pentru a oferi anatomia detaliată a arcului aortic înainte și după tratament. IMN precizează și sediul coarctației.
- Aortografia indică cu exactitate locul coarctației, iar prin cateterism se poate măsura gradientul transstenotic.

Tratament

Tratamentul constă în eliminarea segmentului îngustat. Acest lucru poate fi realizat chirurgical sau prin tehnici transcateter. Intervenția chirurgicală necesită îndepărtarea segmentului de coarctație și anastomoza directă a aortei normale. Tehnica transcateter utilizează angioplastia cu balon și stent[36].

Diagnosticul diferențial

- Disecția de aortă
- Coarctația aortei
- Miocardită
- Sindromul cardiac stâng hipoplazic pediatric
- Sepsis pediatric
- Boala ocluzivă arterială periferică.

Prognostic

Coarctația aortei este o boală pe tot parcursul vieții, iar prognosticul pe termen lung este rezervat. Îngrijirea postoperatorie este vitală, deoarece recurența coarctației și HTA nu sunt neobișnuite.

Pe termen scurt, cei care nu reușesc să controleze HTA tind să aibă un rezultat nefavorabil în comparație cu persoanele normotensive. Datele pe termen lung lipsesc, deoarece majoritatea pacienților au o supraviețuire scăzută în comparație cu populația normală, majoritatea decedând până la vârsta de 50 de ani dacă nu beneficiază de tratament.

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) și HTA

SASO este o tulburare de respirație legată de somn, caracterizată de episoade de obstrucție completă sau parțială a căilor aeriene superioare, care apar în timpul somnului, ducând la scăderea repetitivă a saturației periferice în oxigen și la fragmentarea somnului. Simptomele tipice asociate cu SASO includ somnolență diurnă excesivă, microtreziri nocturne, sforăit și somn neodihnitor. Pentru diagnosticarea SASO este necesară evaluarea somnului (polisomnografia) [17].

Date epidemiologice. Etiopatogenie

Prevalența SASO a fost estimată printr-un studiu al apneei în somn, care a identificat SASO moderat până la sever la 30,5% din populația din Singapore.[37] Sexul masculin, obezitatea și vârsta mijlocie au fost identificate ca factori de risc pentru SASO[38]. SASO a fost puternic asociat cu HTA în studii transversale și longitudinale mari. Un studiu a arătat că apneea obstructivă în somn a fost predominantă la 95% dintre bărbații și la 65% dintre femeile cu HTA rezistentă la medicamente[39]. Astfel, SASO și HTA sunt boli interdependente, iar aproximativ 75% dintre pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament au o AOS subiacentă[40]. Fiziopatologia HTA în SASO este complexă și depinde de mai mulți factori, cum ar fi creșterea tonusului simpatic, vasoconstricția periferică, creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron și alterarea reflexelor baroreceptoare. Factorii care leagă fiziopatologia HTA și SASO sunt hipoxemia, schimbul de lichide și electroliți pe timp de noapte, creșterea tonusului simpatic cu scăderea tonusului parasimpatic, modificarea calității somnului și sistemul renină-angiotensină-aldosteron[40].

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este un sistem hormonal ce reglează tensiunea arterială și echilibrul hidro-electrolitic din organism. Renina produsă din rinichi, împreună cu enzimele, determină conversia angiotensinogenului în angiotensină I, care ulterior este transformată în angiotensină II. Angiotensina II este o peptidă vasoconstrictivă puternică care provoacă vasoconstricție și crește TA. Episoadele recurente de obstrucție a căilor aeriene superioare duc la hipoxie, care, la rândul său, duce la creșterea activării reninei. O metaanaliză din 2016 a 13 studii a arătat că pacienții cu AOS au niveluri mai ridicate de angiotensină II și aldosteron, în special în cazurile cu HTA coexistentă[41]. Nivelurile în exces de aldosteron provoacă edemul țesuturilor nazofaringiene și al căilor aeriene superioare, ceea ce, la rândul său, duce la obstrucția căilor respiratorii și la progresia ulterioară a AOS[42].

Tabloul clinic

Somnolența diurnă excesivă este unul dintre cele mai frecvente simptome. Totuși, majoritatea pacienților sunt asimptomatici[43]. Mulți pacienți raportează doar oboseală în timpul zilei, cu sau fără alte simptome asociate. Alte simptome variază de la cefalee matinală și insomnie autoraportată până la nicturie[43].

Investigații paraclinice

Polisomnografia în laborator pe timp de noapte este standardul de aur pentru diagnosticarea apneei obstructive în somn. În timpul testului, pacienții sunt monitorizați cu derivații EEG, puls-oximetrie, senzori de temperatură și presiune pentru a detecta fluxul de aer nazal și oral, curele de pletismografie cu impedanță respiratorie în jurul pieptului și al abdomenului pentru a detecta mișcarea, ECG și senzori electromusculari pentru a detecta contracția musculară în bărbie, piept și picioare[43].

Tratament

Tratamentul SASO este individualizat, în funcție de nevoile pacientului.

- Schimbări ale stilului de viață și tratarea afecțiunilor medicale subiacente.

Importanța scăderii în greutate ar trebui subliniată la pacienții cu SASO supraponderali sau obezi. Deși scăderea în greutate este recomandată și poate reduce adesea severitatea apneei obstructive în somn, de obicei nu este curativă. Pacienții ar trebui să fie educați cu privire la impactul duratei somnului asupra sănătății lor și să acorde prioritate obținerii de cel puțin 7-8 ore de somn pe noapte. De asemenea, trebuie sfătuiți să evite alcoolul, benzodiazepinele, opiaceele și unele antidepresive, care le pot agrava simptomele. Pentru toți pacienții, este important să fie abordată orice obstrucție nazală concomitentă, cu steroizi nazali pentru rinita alergică sau chirurgical pentru colapsul valvei nazale. Pentru pacienții cu boli pulmonare sau cardiace (cum ar fi astmul bronșic sau insuficiența cardiacă), este foarte important să fie optimizat tratamentul acestora[43].

- Terapia cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP).

CPAP este cel mai eficient tratament pentru adulții ce suferă de SASO cu somnolență diurnă asociată. CPAP menține deschise căile aeriene superioare și nu permite colabarea acestora. Totodată, îmbunătățește simptomele, calitatea vieții, vigilența diurnă și rata de supraviețuire.

Studiile de tratament al SASO cu CPAP au arătat în general un beneficiu antihipertensiv modest. Totodată, a existat o variație largă a răspunsului TA, unii indivizi manifestând un răspuns al TA foarte mare, iar alții neavând niciun beneficiu antihipertensiv. Sunt necesare aproximativ 5-6 ore/noapte de CPAP pentru a obține reducerea TA, în special pentru cei cu fenotipuri de apnee obstructivă în somn non-somnolenți. Cu toate acestea, multe studii au raportat rate scăzute de aderență, între 30 și 80%, persoanele care au șanse mai mari de a beneficia de tratamentul cu CPAP fiind pacienții cu SASO mai sever și cu niveluri inițiale mai ridicate ale TA[42].

Diagnosticul diferențial

Se face cu:

- Astmul bronșic
- Boala pulmonară obstructivă cronică
- Depresia
- Refluxul gastro-esofagian
- Hipotiroidismul
- Narcolepsia.

Complicații

- HTA
- Infarctul miocardic
- Accidentul vascular cerebral
- Depresia
- Accidentele auto.

Prognostic

Prognosticul pe termen scurt al SASO cu tratament este bun, însă prognosticul pe termen lung este rezervat. Cea mai mare problemă este lipsa aderenței la CPAP, deoarece aproape 50% dintre pacienți încetează să utilizeze CPAP în prima lună, în ciuda măsurilor de educare. Mulți pacienți au comorbidități și/sau sunt expuși riscului de evenimente cardiace adverse și accident vascular cerebral. Prin urmare, cei care nu utilizează CPAP prezintă un risc crescut de evenimente adverse cardiace și cerebrale[44]. SASO este, de asemenea, asociat cu hipertensiune pulmonară, hipercapnie, hipoxemie în timpul zilei. În plus, acești pacienți au un risc ridicat de accidente auto. Speranța generală de viață a pacienților cu SASO este mai mică decât populația generală[45].

DE REȚINUT

- HTA secundară este întâlnită la aproximativ 10% dintre pacienții hipertensivi.
- Cauzele HTA secundare se clasifică în renale, vasculare, endocrine și neurovegetative.
- HTA secundară netratată poate duce la HTA rezistentă, complicații cardiovasculare sau complicații ale afecțiunii de bază.
- La adulții mai tineri (<30 de ani), afecțiunile renale sunt cea mai frecventă cauză a HTA secundare.
- Cele mai frecvente cauze ale HTA secundare sunt hiperaldosteronismul primar, apneea obstructivă în somn și obezitatea.

- Alte afecțiuni endocrine asociate cu HTA includ tumorile producătoare de catecolamine (feocromocitomul), tulburări ale hormonilor corticoizi (sindromul și boala Cushing, hiperaldosteronismul, hiperplazia suprarenală congenitală) și hipertiroidismul.
- Diagnosticul și tratamentul cauzelor HTA secundare pot duce la rezultate clinice bune.

Bibliografie

1. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014;35:1245–54.
2. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, et al. Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:547–60.
3. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N, Nantes University Hospital Working Group On Hypertension. Resistant hypertension: novel insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16:61–72.
4. Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar si Clark – Medicinăclinică. A 10-a ed. Editura Hipocrate, 2021.
5. Bajracharya P, Olivera MR, Kapur G. Epidemiology of secondary hypertension in children. *Curr Cardiovasc Risk Rep.*2014;8:388.
6. Textor SC. Current approaches to renovascular hypertension. *Med Clin North Am.* 2009;93:717–32.
7. Textor SC. Renal arterial disease and hypertension. *Med Clin North Am.* 2017;101:65–79.
8. Ralapanawa DMPUK, Jayawickreme KP, Ekanayake EMM. A case of treatable hypertension: fibromuscular dysplasia of renal arteries. *BMC Res Notes.* 2016;9:6.
9. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2014;7:169–81.
10. Lee HY, Grant EG. Sonography in renovascular hypertension. *J Ultrasound Med.* 2002;21:431–41.
11. Granata A, Fiorini F, Andrulli S, et al. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview. *J Ultrasound.*2009;12:133–43.
12. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:1425–43.
13. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension.* Available at: https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2023/12000/2023_esh_guidelines_for_the_management_of_arterial.2.aspx. Accessed November 21, 2023.
14. Chrysant SG, Chrysant GS. Treatment of hypertension in patients with renal artery stenosis due to fibromuscular dysplasia of the renal arteries. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2014; 4(1):36–43.
15. Nair R, Vaqar S. Renovascular Hypertension. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.
16. Parmar MS, Singh S. Conn syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.
17. Puar THK, Mok Y, Debajyoti R, et al. Secondary hypertension in adults. *Singapore Medical Journal.* 2016;57(5):228–32.
18. ChanPL, TanFHS. Renin dependent hypertension caused by accessory renal arteries. *Clinical Hypertension.* 2018; 24(15).
19. Schilbach K, Junnila RK, Bidlingmaier M. Aldosterone to renin ratio as screening tool in primary aldosteronism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 2019;127(2–03):84–92.
20. Dominguez A, Muppidi V, Gupta S. Hyperaldosteronism. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.
21. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2011;40(2): 295–311.
22. Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Hormone and Metabolic Research.* 2009;41(9):658–63.
23. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World Journal of Surgery*, 1992;16(4):759–63; discussion 763-764.
24. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement | Endocrine Reviews | Oxford Academic. Available at: https://academic.oup.com/edrv/article/38/2/103/3104343. Accessed April 28, 2023.
25. Neumann HP, Young WF, Krauss T, et al. 65 years of the double helix: genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Endocrine-Related Cancer.* 2018;25(8):T201–19.
26. Lo CY, Lam KY, Wat MS, et al. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *American Journal of Surgery.* 2000;179(3):212–5.

27. Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2000;6(3): 249–52.
28. Jameson: Endocrinology: adult and pediatric E-Book – Google Academic. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Endocrinology:+Adult+and+Pediatric&author=JL+Jameson&author=LJ+DeGroot&publication_year=2010&. Accessed April 28, 2023.
29. Pacak K, Eisenhofer G, AhlmanH, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism.* 2007;3(2):92–102.
30. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A-P, et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005;90(4):2110–6.
31. Holscher I, van den Berg TJ, Dreijerink KMA, et al. Recurrence rate of sporadic pheochromocytomas after curative adrenalectomy: asystematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2021;106(2):588–97.
32. Law MA, Tivakaran VS. Coarctation of the aorta. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.
33. Choi J-H, Park T-H, Kim M-H, et al. A rare cause of secondary hypertension in ayoung adult. *Korean Circulation Journal.* 2015;45(6):531–4.
34. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu BA. Manual de Cardiologie al Societății Române de Cardiologie, Editura Medicală, 2020.
35. Conti L, Borg Savona S, Spiteri T, et al. Aortic coarctation – never too late to diagnose, never too late to treat. *Images in Paediatric Cardiology.* 2017;19(3):1–11.
36. Beckmann E,Jassar AS. Coarctation repair—redo challenges in the adults: what to do? *Journal of Visualized Surgery.* 2018;4:76.
37. Tan A, Cheung YY, Yin J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in a multiethnic Asian population in Singapore: A community-based study. *Respirology (Carlton, Vic.).* 2016;21(5):943–50.
38. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291(16):2013–6.
39. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of Hypertension.* 2001;19(12):2271–7.
40. Bangash A, Wajid F, Poolacherla R, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: areview of the relationship and pathogenic association. *Cureus.* 2020;12(5):e8241.
41. JinZ-N, Wei Y-X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2016;13(4): 333–43.
42. Dudenbostel T, Calhoun D. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *Journal of Human Hypertension.* 2012;26(5):281–7.
43. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA.* 2020; 323(14):1389-1400.
44. Bock JM, NeedhamKA, Gregory DA, et al. Continuous positive airway pressure adherence and treatment cost in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes.* 2022;6(2):166–75.
45. Tadic M, Gherbesi E, Faggiano A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on cardiac mechanics: Findings from a meta-analysis of echocardiographic studies. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2022;24(7):795–803.

Capitolul 24

Tromboembolismul venos. Bolile venelor

Mihaela Hostiuc

TROMBOEMBOLISMUL VENOS

Definiție

Tromboembolismul venos (TEV) definește formarea de trombusuri (trombi) în sistemul venos. Include două entități: tromboza venoasă și tromboembolismul pulmonar[1].

Tromboza venoasă poate afecta sistemul venos profund al membrelor, capului și gâtului, bazinului și abdomenului, caz în care vorbim despre tromboza venoasă profundă (TVP), respectiv sistemul venos superficial, caz în care vorbim despre tromboza venoasă superficială (TVS).

Trombozele venoase cerebrale (sinusuri cerebrale, vene cerebrale), trombozele venelor splanhnice (vena portă, vene mezenterice, vena splenică) și trombozele de la nivelul altor vene abdominale, ale pelvisului sau al venelor toracelui reprezintă localizări mai puțin obișnuite ale TEV, ce pun probleme prin prisma diagnosticului dificil și a dovezilor limitate privind tratamentul adecvat[2–4].

Date epidemiologice

TEV este privit ca o problemă majoră de sănătate publică, întrucât reprezintă a treia afecțiune vasculară ca frecvență, după infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral ischemic,[1,5] și asociază un risc crescut de mortalitate și morbiditate, fiind un factor important de creștere a anilor de viață ajustați în funcție de incapacitate[6,7].

Studiile epidemiologice au arătat o incidență anuală de 1-2 cazuri la 1 000 de indivizi în Europa de Vest, America de Nord, Asia de Est și America Latină de Sud[8]. O serie de factori influențează incidența TEV. Dintre aceștia, cei mai importanți sunt zona geografică, rasa, nivelul economic al țării și vârsta.

S-a constatat o incidență mai mare a TEV în Europa și America decât în Asia și Australia. Conform datelor raportate, incidența TEV este de 79 la 100 000 de indivizi în Hong Kong, comparativ cu 269 la 100 000 de indivizi în Danemarca; incidența tromboembolismului pulmonar (TEP) este de 39/100 000 în Hong Kong, comparativ cu 115/100 000 în Statele Unite ale Americii (SUA), iar incidența TVP de 53,1/100 000 în Coreea, comparativ cu 162/100 000 în Suedia[7]. În SUA, incidența estimată a TEV este mai mare în rândul populației de culoare neagră și mai mică în rândul populației de origine asiatică, al asiaticilor americani și al nativilor americani[7,9]. Un studiu epidemiologic desfășurat în Australia arată o incidență a TEV de 0,8 la 1 000 persoane-ani[10]. Datele referitoare la incidența TEV în Africa sunt foarte limitate. O metaanaliză a studiilor privind epidemiologia TEV în țările din continentul african a evidențiat o incidență mare a TEV asociat intervențiilor chirurgicale, sarcinii, perioadei post-partum și spitalizărilor pentru afecțiuni acute medicale, ca urmare a utilizării sub nivelul optim a tromboprofilaxiei[11].

Faptul că incidența TEV este diferită între rase și se menține diferită chiar și când acestea trăiesc în aceeași zonă geografică (de exemplu, SUA) subliniază importanța factorilor genetici în determinarea riscului de TEV [de exemplu, mutația Leiden a factorului V (FVL) și mutația factorului II (PTG20210A) sunt foarte rare în populația de origine asiatică][12].

Un studiu recent care a urmărit incidența TEV în raport cu tipul de țară (cu venituri mari, medii-superioare și medii-inferioare/mici, conform clasificării Băncii Mondiale) a evidențiat o incidență mai mare a TEV în țările cu venituri mari și medii-superioare, comparativ cu cea din țările cu venituri medii-inferioare/mici (0,87, 0,25, respectiv 0,06 la 1 000 persoane-ani). După ajustarea în funcție de vârstă, indicele de masă corporală, statusul de fumător, terapia antiplachetară, terapia anticoagulantă, nivelul de educație, etnie, prezența cancerului, spitalizarea, indivizii din țările cu venituri mari și medii-superioare au avut un risc de TEV semnificativ mai mare decât al celor cu venituri medii-inferioare/mici (HR 3,57, 95% CI 2,4-5,3, respectiv HR 2,27, 95% CI 1,59-3,23)[13]. Factorii responsabili de această diferență nu sunt cunoscuți[13].

Incidența TEV crește pe măsura înaintării în vârstă, această caracteristică înregistrându-se indiferent de etnie, zonă geografică, nivelul economic al țării sau gen[1,5,7–12].

Heit și colaboratorii au demonstrat o creștere exponențială a incidenței TEV după vârsta de 55 de ani, atât la bărbați cât și la femei, cu o incidență mai mare la bărbații de peste 45 de ani, comparativ cu femeile de aceeași vârstă[9]. Incidența este redusă la vârste <45 de ani. Se remarcă o incidență mai mare în rândul femeilor de vârstă fertilă (16-44 de ani), comparativ cu bărbații de aceeași vârstă. Incidența TEV la copii (<15 ani) este foarte scăzută. La categoria de vârstă >80 de ani se constată o creștere ușoară a incidenței TEV la femei, comparativ cu bărbații de aceeași vârstă, o posibilă explicație fiind speranța de viață mai lungă a femeilor[7,9].

TEV se asociază cu o mortalitate crescută. Folosind un model epidemiologic bazat pe incidență, Cohen și colaboratorii au estimat că în Uniunea Europeană în anul 2004 s-au înregistrat 684 019 de TVP, 434 723 de TEP și 543 454 de decese secundare TEV la o populație de 454,4 milioane de locuitori[14]. În SUA se estimează 300 000 de decese provocate de TEV anual[6,14]. Având în vedere că TEP fatal se poate prezenta ca moarte subită și faptul că necropsiile nu se efectuează întotdeauna, rata de mortalitate asociată TEV este subestimată. TEV reprezintă o cauză importantă de mortalitate intraspitalicească la pacienții chirurgicali, medicali (cu comorbidități multiple) și a doua cauză de mortalitate la pacienții neoplazici. Prin urmare, TEV determină creșterea numărului de ani de viață pierduți prin decese premature[6,7].

TEV se asociază cu morbiditate crescută prin apariția de complicații ale bolii într-un număr mare de cazuri. 30% dintre pacienți vor suferi un eveniment recurent în primii 10 ani de la diagnosticare, riscul fiind mai mare în primul an[9]. 4% dintre pacienții diagnosticați cu TEP vor dezvolta hipertensiune pulmonară cronică post-tromboembolică (HTPCTE)[9]. Aproximativ 20% dintre pacienții cu TVP vor dezvolta sindrom posttrombotic, în ciuda tratamentului corect[6]. Complicațiile hemoragice asociate tratamentului anticoagulant sunt un alt motiv de îngrijorare. 0,2-1,1% dintre pacienți suferă o sângerare majoră în timpul tratamentului[6]. Toate acestea au ca rezultat scăderea calității vieții prin dificultăți în exercitarea profesiei, absenteism la locul de muncă, costuri legate de spitalizări frecvente și stres emoțional. Așadar, TEV determină creșterea numărului de ani trăiți cu dizabilitate, în prezent fiind considerat o patologie cronică[6,7].

Prin creșterea numărului de ani de viață pierduți și a numărului de ani trăiți cu dizabilitate, TEV constituie o problemă majoră de sănătate publică, ce necesită implementarea unor protocoale de prevenție primară și secundară.

Etiopatogenie

Rudolf Virchow a fost printre primii cercetători care au pus bazele înțelegerii etiopatogeniei TEV. Conform acestuia, tromboza venoasă este consecința a trei mecanisme care acționează simultan: staza venoasă, leziunea endotelială și hipercoagulabilitatea (triada Virchow). Acesta a descris și creșterea trombusurilor în sensul de curgere a sângelui și riscul de embolie la distanță, contrazicând ipoteza trombozei *in situ* la nivelul ramurilor arteriale pulmonare[15].

În prezent, se consideră că etiopatogenia TEV este multifactorială, rezultând din interacțiunea factorilor predispozanți genetici și a factorilor de risc (trigger) dobândiți. De cele mai multe ori, un cumul de triggere este responsabil de producerea bolii tromboembolice acute. Rareori aceasta este consecința unui singur factor de risc, suficient de „puternic" pentru a distruge echilibrul dintre factorii procoagulanți și cei anticoagulanți (de exemplu, intervenția chirurgicală majoră).

Procesul trombotic este inițiat adesea la nivelul zonei cuprinse între valvulele venoase și peretele venos, cele mai predispuse la stază, în condiții de imobilizare prelungită[8,16,17]. Mecanismele celulare prin care staza duce la tromboză sunt:

- Inducerea hipoxiei la nivel endotelial, ce are drept rezultat expresia factorului de transcripție indus de hipoxie 1a (HIF-1a), care determină secreția de Il-1b (mediator proinflamator)[16,17]
- Reducerea forțelor de forfecare are drept consecință creșterea expresiei NF-kb și creșterea expunerii de molecule de adeziune la nivel endotelial, declanșând recrutarea leucocitelor (imunotromboza)[17]
- Ca răspuns la fluxul sangvin redus, mastocitele eliberează mediatori care activează celulele endoteliale, ce vor elibera factorul von Willebrand (FvW) și selectina P[17,18].

Imunotromboza reprezintă procesul complex de interacțiune între celulele endoteliale activate și celulele sistemului imunitar (trombocite, neutrofile, monocite), ce are drept rezultat declanșarea cascadei coagulării atât pe cale intrinsecă (prin activarea factorului XII la nivelul capcanelor extracelulare formate de neutrofile – NETs), cât și pe cale extrinsecă (prin eliberarea de factor tisular de către monocite și plachetele activate)[17,18]. Eliberarea de mediatori proinflamatori de către monocite (Il-6, Il-1b) amplifică răspunsul inflamator local, determinând tromboinflamația[17,18]. Înțelegerea acestor mecanisme de apariție a trombozei ar putea oferi noi ținte terapeutice pentru prevenirea și tratamentul TEV. Astfel, prevenirea recrutării de neutrofile la nivel endotelial, blocarea formării capcanelor extracelulare ale neutrofilelor – NETs sau inhibarea selectinei P ar reduce fenomenul de imunotromboză, fără să afecteze hemostaza, așa cum se întâmplă în cazul tratamentelor anticoagulante curente, al căror efect secundar major este sângerarea[18].

TABELUL 1. **Clasificarea trombofiliilor ereditare în funcție de riscul unui prim eveniment trombotic și riscul de recurență la 5 ani și la 10 ani**[20,21]

Trombofilii cu risc înalt (risc relativ 15-19× și risc de recurență la 5 ani de 40%, la 10 ani de 55%	**Trombofilii cu risc scăzut** (risc relativ 3-5× și risc de recurență la 5 ani de 11%, la 10 ani de 25%	**Trombofilii ce cresc riscul de TEV în asociere cu factorul VIII↑**
Deficitul de antitrombină Deficitul de proteină C Deficitul de proteină S Factorul V Leiden homozigot PT G20210A homozigotă Forme dublu heterozigote FVL/PT 20210A	Factorul V Leiden heterozigot PT G20210A heterozigotă Nivel crescut al factorului VIII	Nivel crescut al factorului IX Nivel crescut al factorului XI Nivel crescut al TAFI Hiperhomocisteinemia

TABELUL 2. **Clasificarea factorilor tromboembolici în funcție de riscul de TEV asociat, conform Ghidului european de management al TEP**[1]

Factori de risc majori	**Factori de risc moderați**	**Factori de risc minori**
Fracturile la nivelul membrelor pelviene Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, fibrilație atrială/flutter atrial (în ultimele 3 luni) Protezarea de șold sau genunchi Traumatismul major Infarctul miocardic (în ultimele 3 luni) TEV în antecedente Leziuni ale măduvei spinării	Chirurgia artroscopică a genunchiului Bolile autoimune Cateterele venoase centrale Sondele intravenoase Chimioterapia Insuficiența cardiacă congestivă Insuficiența respiratorie Agenții de stimulare a eritropoiezei Terapia de substituție hormonală Fertilizarea *in vitro* Anticoncepționalele orale Perioada post-partum Infecțiile (pneumonia, infecțiile de tract urinar, HIV) Bolile inflamatorii intestinale Cancerul (mai ales metastatic) AVC soldat cu pareză/plegie TVS Trombofilia	Repausul la pat >3 zile Imobilitatea secundară șederii prelungite (călătorie prelungită cu avionul sau automobilul) Vârsta înaintată Chirurgia laparoscopică Obezitatea Sarcina Venele varicoase

Procesul de imunotromboză a fost adus în centrul atenției în timpul pandemiei de COVID-19, reprezentând mecanismul prin care SARS-CoV-2 crește riscul de tromboză în microcirculație, determinând disfuncție de organ[19].

Predispoziția genetică pentru TEV este susținută de existența familiilor cu istoric încărcat de evenimente tromboembolice. Trombofiliile ereditare clasice sunt: mutația factorului V Leiden (FVL), cu o prevalență de aproximativ 5% a formei heterozigote la caucazieni, mult mai mică la populația hispanică, mică/absentă la populația asiatică; mutația factorului II (PTG20210), cu prevalență de aproximativ 2% la caucazieni; deficitele proteinelor anticoagulante endogene – antitrombina, proteina C, proteina S – cu o prevalență mică. Alte trombofilii ereditare mult mai rare sunt disfibrinogenemia secundară unor mutații la nivelul genei fibrinogenului (fibrinogenul Paris V, fibrinogenul g), mutații care au ca rezultat un nivel ridicat al factorilor VIII, IX, XI ai coagulării, deficitul de plasminogen, deficitul de activator tisular al plasminogenului (t-PA), excesul de inhibitor 1 al activării plasminogenului (PAI-1), nivelul crescut al inhibitorului fibrinolizei activat de trombină (TAFI), hiperhomocisteinemia ereditară.

Fiecare factor trombofilic enumerat mai sus determină o creștere diferită a riscului de tromboză. Această creștere este influențată de tipul de mutație (heterozigotă, homozigotă) în cazul FVL și al PT G20210A și de severitatea deficitului (cantitativ sau calitativ) în cazul proteinelor anticoagulante endogene. Cunoașterea riscului absolut de tromboză este importantă în managementul pacienților trombofilici.

O clasificare a trombofiliilor ereditare în funcție de riscul de tromboză și recurență este prezentată în Tabelul 1.

Un alt factor genetic cu impact asupra riscului de TEV este grupa sangvină AB0, așa cum a relevat un studiu ce a urmărit riscul de TEV la femeile în tratament cu contraceptive orale combinate. Femeile cu grupa sangvină 0 au avut un risc de tromboză mai mic[22].

În ultimii ani, studiile de asociere la nivelul întregului genom uman au relevat numeroase variante genetice, care determină creșterea riscului de TEV. Astfel, au fost identificate variante genetice ale unor gene asociate cu celule ale sistemului imunitar, eritrocitele și plachetele. Prin urmare, se extinde înțelegerea spectrului etiopatogenic genetic al TEV, de la variantele genetice ale factorilor procoagulanți și anticoagulanți la variante genetice ale celulelor

TABELUL 3. Clasificarea factorilor de risc tromboembolic în funcție de criteriul temporal (după [5,8])

Factori de risc tranzitori	Factori de risc persistenți pe termen scurt	Factori de risc persistenți pe termen lung
Intervențiile chirurgicale Fracturile Traumatismul Spitalizarea pentru o patologie acută Trombocitopenia indusă de heparină Infecțiile acute COVID-19 Cateterele venoase Perioada post-partum Imobilizarea la pat >3 zile Imobilitatea secundară șederii prelungite (călătorie prelungită cu avionul sau automobilul)	Obezitatea Inflamația Sarcina Terapia cu estrogeni exogeni	Obezitatea Bolile neoplazice Sindromul antifosfolipidic Bolile autoimune TEV în antecedente Imobilizarea pe termen lung la pat

hematopoietice[23,24]. Este încurajată ideea elaborării unor scoruri de risc poligenice care să estimeze mai corect riscul de TEV[23].

Factorii de risc dobândiți interferează cu mecanismele patogenice ale TEV, producând pierderea echilibrului dintre factorii anticoagulanți și cei procoagulanți. În funcție de măsura în care alterează homeostazia endotelială, sunt clasificați în factori de risc majori („puternici“), moderați și minori („slabi“) (Tabelul 2).

Riscul de TEV este cu atât mai mare cu cât sunt prezenți simultan mai mulți factori de risc. De asemenea, pentru același factor tromboembolic (de exemplu, cancer, anticoncepționale orale), riscul variază în funcție de anumite caracteristici.

Neoplasmele maligne cu cel mai înalt risc de TEV sunt cancerul de pancreas, cancerul gastric și tumorile cerebrale primare[25,26].

Contraceptivele orale cu cel mai mare risc de TEV sunt cele care conțin o combinație de hormoni estrogenici și progesteronici. Riscul cel mai mare îl au combinațiile între etinilestradiol și desogestrel, ciproteronă, drospirenonă, gestodene, linestrenol, risc intermediar au combinațiile între etinilestradiol și noretisteronă sau levonorgestrel. Contraceptivele care conțin doar derivați progesteronici (de exemplu, noretisteronă, levonorgestrel), dispozitivele intrauterine care eliberează levonorgestrel și, mai nou, un produs combinat estetrol/drospirenonă, au cel mai mic risc de tromboză[27,28].

În ultimii ani s-a constatat creșterea riscului de TEV la transgenderi, ca urmare a folosirii terapiei hormonale și a chirurgiei de afirmare a genului. Riscul este crescut la femeile transgender și este influențat de preparatul hormonal, doza, calea de administrare (fiind mai mic în cazul derivaților estrogenici administrați transdermic) și de durata tratamentului[29,30].

Hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia nu reprezintă factori de risc independenți pentru TEV după ajustarea pentru obezitate și alți factori de risc[5].

Alți factori de risc, nemenționați în tabel, sunt cei anatomici: anomaliile venei cave inferioare (hipoplazia/agenezia diverselor segmente) – o cauză de TVP la tineri, sindromul May-Thurner (compresiunea venei iliace comune stângi între artera iliacă comună dreaptă și corpul vertebral) și talia înaltă.

O clasificare utilă a factorilor de risc este în funcție de durata de acțiune. Astfel, pot fi grupați în factori de risc tranzitori și persistenți (pe termen scurt sau lung) (Tabelul 3). Această clasificare este foarte importantă în stabilirea duratei tratamentului anticoagulant.

Mecanismele patogenice în TEP acut sunt următoarele[1,31]:

- Obstrucția ramurilor arteriale pulmonare prin embolusuri și, ca urmare a vasoconstricției hipoxice, determină creșterea rezistenței vasculare pulmonare.
- Ventriculul drept supus unei suprasarcini de presiune se dilată.
- Activarea neurohormonală duce la creșterea inotropismului și cronotropismului.
- Pentru a „învinge“ obstacolul creat de presiunea crescută în artera pulmonară, timpul de contracție a ventriculului drept este prelungit, septul interventricular bombează la nivelul ventriculului stâng, având drept consecință scăderea umplerii diastolice a acestuia, cu scăderea debitului cardiac.
- Debitul cardiac scăzut va avea drept rezultat creșterea vasoconstricției sistemice și restabilirea temporară a tensiunii arteriale.
- Scăderea debitului cardiac, dilatarea ventriculului drept și, uneori, compresiuneea arterei coronare drepte de către artera pulmonară dilatată duc la apariția ischemiei ventriculului drept, ca urmare a dezechilibrului între cererea și oferta de oxigen. Acest fenomen explică leziunea cardiomiocitelor și creșterea markerilor de necroză.
- Depășirea mecanismelor compensatorii are ca rezultat insuficiența ventriculară dreaptă acută, principala cauză de deces în TEP masiv.

- La nivel pulmonar vor apărea unități ventilație-perfuzie (V/Q) ventilate, dar neperfuzate, aferente teritoriilor arteriale cu obstrucție embolică, respectiv unități V/Q cu raport subunitar, ca urmare a creșterii perfuziei prin redirecționarea fluxului sangvin din teritoriile arteriale obstruate. Consecința alterării raportului V/Q este apariția insuficienței respiratorii hipoxemice în cazurile severe.
- Creșterea presiunii în cordul drept poate avea ca rezultat șuntul dreapta-stânga în cazul unui *foramen ovale* patent, cu accentuarea hipoxemiei și creșterea riscului de embolie paradoxală.
- Embolusurile de dimensiuni mici au drept consecință infarctul pulmonar, cu apariția unor zone de ischemie, hemoragie alveolară și necroza țesutului pulmonar din periferie. Expresia clinică constă în durere cu caracter pleuritic, uneori hemoptizii și efuziune pleurală.

Tabloul clinic

Tromboza venoasă profundă

Semnele și simptomele variază în funcție de sediul obstrucției trombotice.

Semnele și simptomele clinice întâlnite în tromboza venoasă profundă cu localizare înaltă (ilio-femurală, femuro-poplitee) sunt: edem al întregului membru inferior (coapsă, gambă, picior), ca urmare a circulației colaterale sărace în zona pelviană, vene superficiale dilatate, bine vizibile, durere (la nivelul membrului pelvian sau durere în regiunea lombo-sacrată în tromboza venelor iliace) și impotență funcțională. Tromboza venoasă ilio-femurală afectează mai frecvent membrul inferior stâng, factorul de risc fiind compresiunea venei iliace comune stângi între corpul vertebral și artera iliacă comună dreaptă.

Semnele și simptomele întâlnite în tromboza venoasă profundă cu localizare distală (vene tibiale anterioare și posterioare, vene peroniere, gastrocnemiene, soleare) sunt mai estompate. Edemul este mai redus sau chiar absent, ca urmare a circulației colaterale, iar durerea poate fi unicul simptom. Tromboza venoasă profundă distală poate fi, însă, complet asimptomatică.

Phlegmasia alba dolens și ***phlegmatia cerulea dolens*** fac parte din spectrul clinic al TVP și apar în ocluzii trombotice extinse ale sistemului venos. *Phlegmasia alba dolens* apare în trombozele complete ale venelor profunde proximale, prin urmare, tabloul caracterizat de edem, durere și aspect alb (*alba*), lăptos, al membrului inferior este comun celor mai multe cazuri de TVP proximale, drenajul venos fiind preluat de sistemul venos superficial, incapabil să dreneze volumul sangvin mare adus la nivelul membrului inferior de sistemul arterial intact. Phlegmasia *cerulea dolens* este o entitate clinică mai rară, însă mult mai severă, cauzată de obstrucția trombotică completă atât în venele profunde, cât și în venele superficiale, rezultând edemul masiv și ischemia secundară prin compresiunea arterelor, membrul inferior devenind intens dureros și cianotic (*cerulea*)[32]. Prognosticul este rezervat în această situație, putându-se ajunge la amputația membrului inferior afectat.

Tromboza venoasă superficială

Se prezintă frecvent ca un cordon venos sau nodul palpabil, indurat, însoțit de fenomene inflamatoare locale: eritem, temperatură locală crescută, durere. Este localizată cel mai adesea la nivelul venelor varicoase ale membrelor inferioare din teritoriul venei safene mari, însă poate afecta oricare alt segment din sistemul venos superficial. Localizarea în venele superficiale ale membrelor superioare este întâlnită, cu precădere, în cursul tratamentelor administrate pe catetere venoase periferice (branule). Apariția TVS în absența cateterelor venoase periferice, a venelor varicoase, a traumatismelor locale, a neoplaziilor etc. poate sugera existența unui status trombofilic ereditar. Martinelli și colab. au raportat o prevalență de 16% a factorului V Leiden în rândul pacienților cu TVS[3,32,33]. TVS poate apărea în cadrul bolii Buerger (trombangiita obliterantă) în 16% din cazuri, este consecința răspunsului inflamator sistemic, are caracter migratoriu și poate preceda simptomele ischemice date de ocluzia arterială[34,35].

Tromboza venoasă (TVP/TVS) migratorie trebuie să fie urmată de teste de screening pentru diagnosticul unui neoplasm ocult. Sindromul Trousseau se caracterizează prin asocierea între tromboza venoasă migratorie și cancerul de pancreas sau alte neoplasme digestive.

Boala Mondor reprezintă tromboza venelor superficiale de la nivelul peretelui toracic anterior, uneori al brațului, axilei, însă cel mai frecvent afectată este vena epigastrică superioară, care duce la apariția unui cordon venos palpabil în cadranul infero-extern al sânului. Apare în afecțiuni ale sânului precum cancer, mastectomie, mamoplastie, traumatisme locale (de exemplu, secundar unui sutien prea strâmt), exerciții fizice intense în cazul culturiștilor. Boala Mondor a fost descrisă și la nivelul venelor superficiale ale penisului, însă patogeneza nu este cunoscută[36].

Trombozele venoase cu localizări particulare

Tromboza venoasă profundă a membrelor superioare (TVPMS)

TVPMS reprezintă aproximativ 10% din totalul trombozelor profunde. Semnele și simptomele sunt reprezentate de edemul membrului superior, vene superficiale dilatate, cianoză și durere accentuată de efort. În cadrul TVPMS se disting două tipuri: tromboza venoasă primară legată de efort (sindromul Paget-Schroetter), parte a sindromului de apertură toracică superioară, și tromboza venoasă secundară cateterelor venoase centrale, tot mai des întâlnită ca urmare a creșterii folosirii liniilor venoase centrale (de exemplu, în terapia oncologică)[32]. În sindromul Paget-Schrotter, îngustarea triunghiului costo-clavicular (specifică sindromului de apertură toracică superioară) și microtraumatismul venei subclavii prin efort fizic intens ce implică membrul superior conduc la tromboza și ocluzia acesteia[37].

Tromboza venoasă cerebrală

Se însoțește de simptome nespecifice, cele mai des întâlnite fiind cefaleea atroce și crizele convulsive. Tulburările de vedere pot apărea ca o consecință a hipertensiunii intracraniene, ce duce la apariția edemului papilar. De asemenea, au fost descrise deficite neurologice focale și sindromul de sinus cavernos (oftalmoplegie și deficite în teritoriile nervilor cranieni III, IV și VI și în teritoriul a cel puțin unei ramuri a nervului trigemen). Ca urmare a scăderii absorbției lichidului cefalorahidian la nivelul sinusurilor venoase cerebrale, adesea, la puncția lombară se va exterioriza lichid hipertensiv[38].

Tromboza venelor splanhnice

Sintagma cuprinde ocluzia trombotică a venelor care formează vena portă și ocluzia trombotică a venelor hepatice (sindromul Budd-Chiari).

Sindromul Budd-Chiari definește tromboza venelor hepatice și a segmentelor venei cave inferioare, care nu se produce în contextul insuficienței cardiace drepte sau al bolii hepatice veno-ocluzive (obstrucția sinusoidelor hepatice). Tabloul clinic include durere în hipocondrul drept, hepatomegalie, splenomegalie, ascită, uneori icter. Se poate manifesta rareori ca o formă fulminantă de boală, cu insuficiență hepatică severă, însă mai frecvent apare în formă acută și în formă cronică (în cele mai multe cazuri), cu semne de hipertensiune portală și ciroză hepatică.

Obstrucția trombotică a venei porte extrahepatice și tromboza venelor mezenterice se poate manifesta acut sau cronic. Tromboza acută se caracterizează prin durere abdominală cu debut brusc la un pacient fără semne de hipertensiune portală cronică. Alte simptome întâlnite sunt greața, vărsăturile, febra și diareea. Tromboza venelor mezenterice se poate complica cu ischemie și chiar infarct intestinal, cu creșterea mortalității. Simptomele cuprind durere abdominală acută, greață, vărsături, diaree, hemoragie digestivă inferioară[39].

Tromboembolismul pulmonar

Tabloul clinic al TEP variază de la forme asimptomatice (descoperite întâmplător) până la forme cu simptomatologie ușoară sau severă și chiar moarte subită.

Dispneea este un simptom frecvent. Intensitatea este în funcție de dimensiunea și numărul ramurilor arteriale pulmonare obstruate de embolusuri. La pacienții cu boli pulmonare cronice sau insuficiență cardiacă cronică, agravarea dispneei poate fi cauzată de TEP.

Durerea toracică poate avea caracter pleuritic, în cazul embolusurilor mici ce determină obstrucție distală și efuziune pleurală, sau poate fi localizată la nivelul toracelui anterior, cu caracter constrictiv. În această situație poate fi cauzată de distensia bruscă a arterei pulmonare sau de ischemia ventriculului drept.

Hemoptizia apare în embolia unei artere de calibru mediu, ce are ca rezultat constituirea unei zone de ischemie și invadarea cu sânge a alveolelor deservite de ramul arterial obstruat.

Sincopa și lipotimia apar în special în emboliile masive, cu impact hemodinamic, ca urmare a reducerii tranzitorii a fluxului sangvin cerebral, secundară scăderii debitului cardiac.

Tahicardia apare la aproximativ 40% dintre pacienți[1], fiind expresia clinică a tahicardiei sinusale (cel mai adesea) sau a altei tahiaritmii supraventriculare (de exemplu, fibrilație atrială).

Hipoxemia poate fi prezentă și variază ca severitate, în funcție de dimensiunea materialului embolic, de la hipoxemie ușoară la insuficiență respiratorie.

Formele cele mai severe asociază șoc obstructiv și insuficiență cardiacă dreaptă.

Investigații paraclinice

Tromboza venoasă

Ultrasonografia (ecografia) venoasă cu compresiune (USC) este investigația paraclinică cel mai des folosită în diagnosticul trombozei venoase. Există mai multe protocoale.

USC este limitată la interogarea a două sau trei teritorii venoase (de regulă, vena femurală comună examinată la nivelul ligamentului inghinal și vena poplitee examinată în fosa poplitee). Strategia proximală extinsă constă în examinarea mai multor segmente ale sistemului venos proximal (de exemplu, vena femurală comună, vena femurală superficială, vena poplitee și, uneori confluența venelor profunde ale gambei)[32,40,41].

USC la nivelul întregului membru inferior presupune examinarea întregului sistem venos profund:

TABELUL 4. **Modificările ECG în TEP**[1,42,43]

Modificări ECG
Tahicardie sinusală – cea mai frecventă anomalie (44% din pacienți)
Unde T negative în derivațiile precordiale drepte (V1-V4) ± derivațiile inferioare (DII, DIII, aVF) – în 34% din cazuri
S1Q3T3 – undă S adâncă în DI, undă Q în DIII, undă T negativă în DIII – în 20% din cazuri
Variante S1Q3T3 – S1S2S3 / S1Q3 / Q3T3/ S1rSr3
Bloc complet sau incomplet de ramură dreaptă – 18% din cazuri
Deviația axială dreaptă; deviația axială dreaptă extremă (axul QRS între 0° și −90°) poate fi întâlnită (pseudodeviație axială stângă) – 16% din cazuri
Undă R dominantă în V1 – expresia dilatației acute de ventricul drept
P pulmonar (P >2,5 mm în DII) – expresia dilatării atriului drept – în 9% din cazuri
Alte aritmii supraventriculare (fibrilația atrială, flutter atrial, tahicardia atrială) – 8% din cazuri
Rotația orară – deplasarea tranziției R/S către V6 cu menținerea undei S („modelul ECG de boală pulmonară", ce presupune rotația cordului din cauza dilatării ventriculului drept)
Modificări nespecifice al undei T și segmentului ST (supra-/subdenivelarea ST) – 50% din cazuri
Negativarea simultană a undelor T în derivațiile inferioare și precordiale drepte – cea mai specifică modificare în TEP!

venele femurale, vena poplitee, venele tibiale anterioare, tibiale posterioare, peroniere, gastrocnemiene și soleare[32,40,41].

USC la nivelul întregului membru inferior poate decela și tromboza distală (de la gambă), spre deosebire de USC limitată la examinarea a două sau trei teritorii. Pe de altă parte, USC limitată la două-trei teritorii venoase poate fi efectuată și de un examinator mai puțin experimentat și într-un timp mai scurt, fiind potrivită pentru triajul în unitățile de primiri urgențe[32,40,41].

Ultrasonografia duplex la nivelul întregului membru inferior folosește în plus examenul Doppler color și spectral, crescând acuratețea diagnosticului[40].

Absența compresibilității venei este semnul caracteristic pentru tromboza venoasă. Trombusul poate să fie sau să nu fie vizibil, trombusul proaspăt (moale) având o ecogenitate redusă. Absența fluxului la examinarea Doppler sugerează prezența trombozei.

Venografia prin tomografie computerizată este o metodă de diagnostic al TVP proximale cu sensibilitate și specificitate similare ultrasonografiei. Avantajele ar fi posibilitatea de a diagnostica tromboza localizată la nivelul venelor pelviene (inaccesibile la examenul ecografic), tromboza venei cave, anomaliile anatomice ale venei cave inferioare, evidențierea altor cauze care duc la durere și edem al membrului inferior. Dezavantajele sunt folosirea substanței de contrast, expunerea la radiații și costul[32]. Defectele de umplere venoasă sunt sugestive pentru prezența materialului trombotic.

Venografia prin rezonanță magnetică prezintă avantaje și dezavantaje similare cu venografia prin tomografie computerizată, cu mențiunea costurilor mai mari și a disponibilității mai reduse. Conform rezultatelor unui studiu recent, ar putea fi o metodă utilă pentru a aprecia vechimea trombusului, putând distinge între tromboza acută recurentă și tromboza veche persistentă, acest lucru influențând tratamentul pacientului[32].

Venografia, cândva standardul de aur pentru diagnosticul TVP, este în prezent o metodă de diagnostic foarte rar folosită[32].

D-dimerii, produși de degradare a fibrinei, sunt crescuți în tromboza venoasă. Au sensibilitate înaltă, însă specificitate foarte redusă, având în vedere multitudinea de situații în care au valori crescute: TEV, tromboembolismul arterial (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, ischemie acută a membrelor, tromboză intracardiacă), disecția de aortă, infecțiile, sepsisul, coagularea intravasculară diseminată, traumatismul, intervențiile chirurgicale, bolile neoplazice, sarcina. Sunt utili prin valoarea predictivă negativă mare, o valoare normală a D-dimerilor putând exclude diagnosticul de tromboză venoasă. Însă, există și rezultate fals negative, în special la pacienții în tratament anticoagulant și în cazul TVP distale cu simptome de mai mult timp[32]. Prin urmare, utilitatea lor este foarte limitată. Sunt utili însă în aprecierea riscului de recurență, în acest scop fiind incluși în diferite modele de predicție a riscului.

Tromboza venoasă cerebrală este diagnosticată folosind examenul CT cerebral nativ, respectiv cu contrast, sau imagistica cerebrală prin rezonanță magnetică (cu/fără contrast) [38].

Tromboza venelor splanhnice este diagnosticată folosind ecografia Doppler sau examenul CT cu substanță de contrast.

Tromboembolismul pulmonar

Electrocardiograma (ECG) (Fig. 1) poate prezenta modificări nespecifice, întâlnite în toate situațiile în care se produce creșterea acută a presiunii în artera pulmonară, enumerate în Tabelul 4.

Radiografia pulmonară nu prezintă modificări specifice în TEP, însă poate sugera diagnostice alternative pentru simptomatologia pacientului. Prin urmare, rămâne o investigație utilă în unitatea de primiri urgențe. Poate evidenția opacitate juxtapleurală în formă de „pană"/triunghiulară, fără bronhogramă

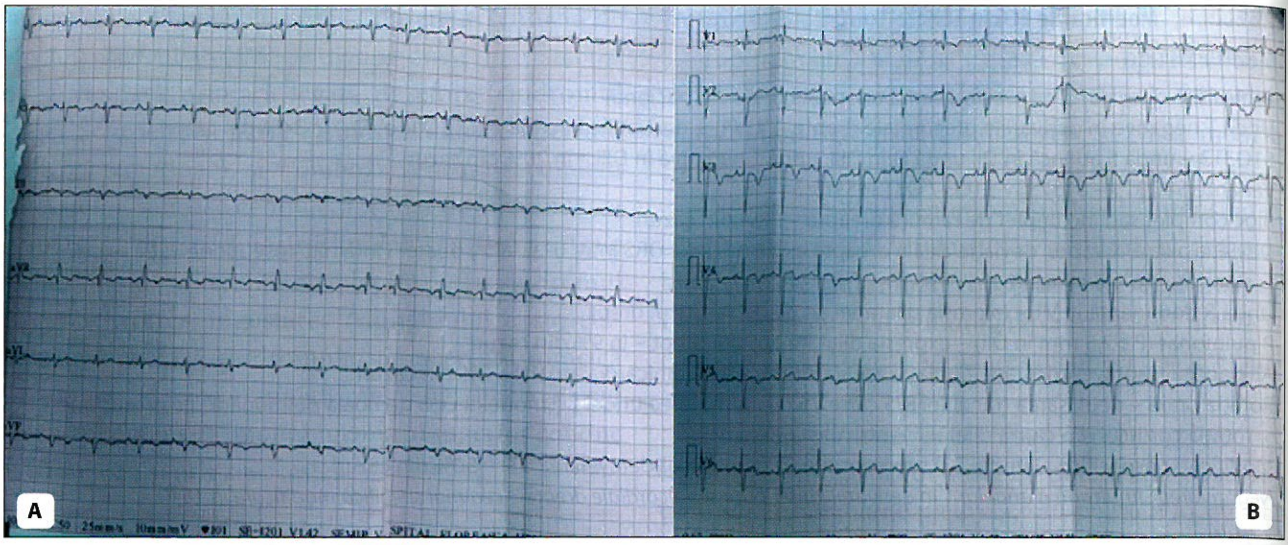


FIGURA 1. ECG a unei paciente diagnosticate ulterior cu TEP.
A. Derivațiile membrelor. **B.** Derivațiile precordiale. Tahicardie sinusală (AV 100/min.), deviație axială extremă (axul QRS -120°), aspect S1Q3T3, undă R dominantă în V1, deplasarea tranziției către V6, cu menținerea undei S, unde T negative în derivațiile precordiale drepte și în derivațiile inferioare.

TABELUL 5. Modificările ecocardiografice în TEP[1,31]

Modificări ecocardiografice
Dilatarea VD (diametrul bazal VD/VS >1) – vizibilă în secțiunile obținute din parasternal ax lung și apical 4 camere
Aplatizarea septului interventricular – vizibilă în secțiunea parasternal ax scurt
Dilatarea VCI și scăderea capacității de colabare inspiratorie – vizibilă în secțiunea subcostală
Semnul McConnell (scăderea contractilității peretelui liber VD comparativ cu apexul VD) – vizibilă în secțiunea apical 4 camere
Semnul 60/60 – timpul de ascensiune în artera pulmonară <60 ms și incizură mezosistolică pe panta descendentă a fluxului pulmonar + gradient VD/AD ușor crescut <60 mm Hg
Scăderea mișcării sistolice a planului inelului tricuspidian (TAPSE) <16 mm
Scăderea velocității contracției longitudinale sistolice la nivelul inelului tricuspidian lateral (S') < 9,5 cm/s
Trombusuri mobile la nivelul cavităților cardiace drepte sau în artera pulmonară

VD, ventriculul drept; VS, ventriculul stâng; VCI, vena cavă inferioară.

aerică („cocoașa Hampton“), mai frecventă la nivelul lobilor inferiori (expresia radiologică a zonei de infarct pulmonar), uneori revărsat pleural și olighemie focală (semn Westermark), dilatarea arterei pulmonare.

Ecocardiografia transtoracică este o investigație foarte utilă pentru diagnosticul TEP în camera de gardă, indirect, prin evidențierea semnelor de hipertensiune pulmonară și, mai rar, prin surprinderea trombusului în cavitățile drepte sau în artera pulmonară. Modificările ecocardiografice în TEP sunt prezentate în Tabelul 5. Ecocardiografia normală nu exclude diagnosticul de embolie pulmonară. Modificările enumerate mai jos sunt comune patologiilor asociate cu creșterea presiunii în artera pulmonară (de exemplu, criză severă de bronhospasm, cu vasoconstricție hipoxică secundară).

Gazometria arterială poate fi normală în emboliile pulmonare mici sau poate evidenția grade variate de hipoxemie și hipocapnie secundară creșterii frecvenței respiratorii, în cazurile mai severe.

Angiografia CT pulmonară este investigația cea mai folosită pentru diagnosticul TEP. Diagnosticul se stabilește în prezența defectelor de umplere la nivelul ramurilor arteriale pulmonare. Trombusurile acute formează un unghi ascuțit cu peretele vascular, spre deosebire de cele vechi, care formează un unghi obtuz cu peretele vascular. Trombusurile pot fi obstructive sau neobstructive. Pentru caracterul cronic al trombusului pledează și prezența calcificărilor, a neregularităților de la nivelul intimei, aspectul concav spre lumenul vasului, perfuzia în mozaic, dezvoltarea de colaterale la nivelul circulației bronșice sau pulmonare. Investigația este accesibilă în multe centre și poate exclude diagnosticul de TEP. Dacă suspiciunea clinică persistă, în ciuda unui rezultat negativ, se recomandă repetarea investigației. Dezavantajele sunt reprezentate de folosirea substanței de contrast, care poate crea probleme pacienților cu boală cronică de rinichi în stadii avansate, pacienților alergici și celor hipertiroidieni, și de expunerea la radiații.

Scintigrafia de ventilație/perfuzie (V/Q) este mai rar folosită, având disponibilitate redusă, neoferind un diagnostic alternativ pentru simptomatologia pacientului (așa cum se obține în urma angiografiei pulmonare CT) și nefiind concludentă într-un procentaj semnificativ de cazuri. Printre avantaje se numără lipsa folosirii substanței de contrast iodate

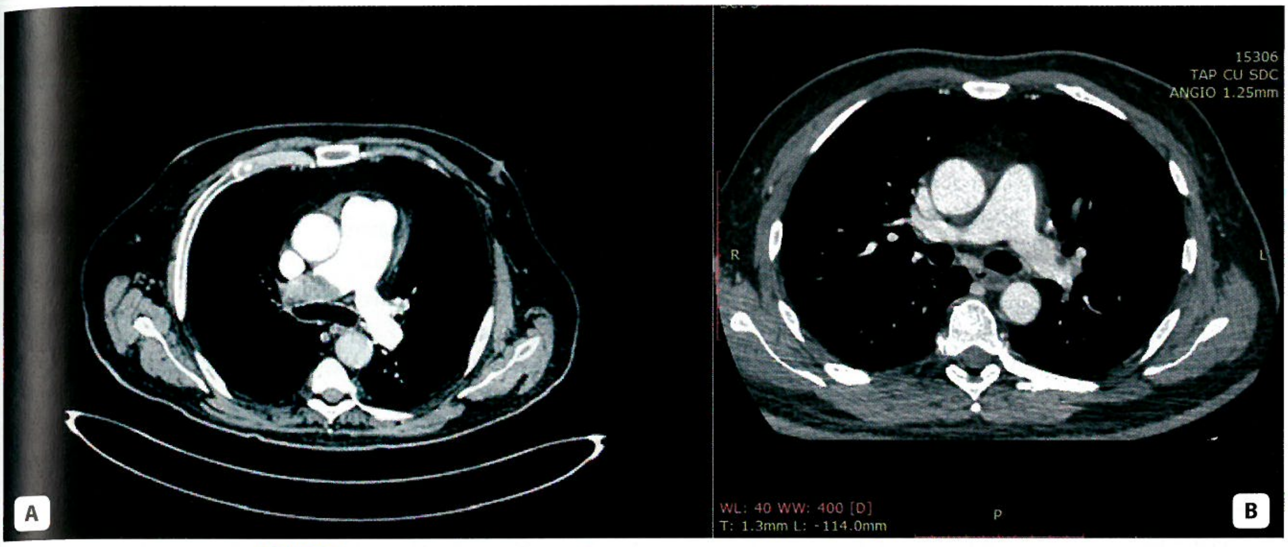


FIGURA 2. **A.** Trombus obstructiv la nivelul arterei pulmonare principale drepte. **B.** Trombus neobstructiv la nivelul arterei pulmonare principale stângi.

și expunerea mai mică la radiații. Utilizează drept trasori xenon-133, kripton-81, aerosoli marcați cu technețiu-99m sau microparticule marcate cu technețiu. Diagnosticul este susținut de prezența unităților V/Q ventilate, dar neperfuzate[1].

Angiografia pulmonară prin rezonanță magnetică nu are încă un rol în diagnosticul TEP. Includerea în anumite protocoale de diagnostic este încă în curs de evaluare, rezultatele publicate fiind promițătoare[42–44]. Dezavantajul major îl constituie costul ridicat și lipsa disponibilității în multe centre de primiri urgențe.

Angiografia pulmonară a fost cu ani în urmă standardul de aur pentru diagnosticul TEP, însă este foarte rar utilizată în prezent, ca urmare a disponibilității și acurateței diagnostice a angiografiei CT pulmonare.

D-dimerii reprezintă un biomarker util în procesul de diagnostic și estimarea riscului de recurență a TEV. Așa cum s-a precizat mai sus, au o sensibilitate înaltă, dar o specificitate redusă pentru TEV. Există foarte multe teste disponibile pentru determinarea D-dimerilor, unele calitative, altele cantitative. Cea mai mare acuratețe au o testele cantitative bazate pe absorbția imunoenzimatică (ELISA). Exemple de astfel de teste sunt Asseachrom, Clearview Simplify, Hemosil, Innovance, MiniQuant, STA-Liatest, TinaQuant, Vidas D-Dimer. Cu excepția testului MiniQuant, care folosește o valoare-prag de 200 ng/ml, celelalte au o valoare-prag de 500 ng/ml. Testele calitative (teste D-dimer la punctul de îngrijire) au o sensibilitate și o valoare predictivă negativă mai mici comparativ cu testele cantitative, fiind utile în special în medicina primară. Exemple de astfel de teste sunt LABGEO, Roche Cardiac D-dimer, PATHFAST D-dimer, SimpliRED D-dimer, TRIAGE, cu valori-prag ce variază între 200 ng/ml și 570 ng/ml, în funcție de test[45].

Creșterea nivelului D-dimerilor odată cu înaintarea în vârstă face ca specificitatea acestora să scadă la vârste înaintate. Prin urmare, se recomandă folosirea ca valoare-prag nivelul D-dimerilor × 10 mg/l la pacienții peste 50 de ani[1].

Ținând cont de valoarea predictivă negativă mare, o valoare normală a D-dimerilor poate exclude TEP la pacienții cu probabilitate clinică mică sau intermediară, sau TEP improbabil conform scorurilor de evaluare a probabilității clinice de TEP. Pacienții cu probabilitate clinică mare sau TEP probabil vor fi supuși unor teste suplimentare, chiar dacă au o valoare normală a D-dimerilor.

Peptidele natriuretice (BNP, NT-pro-BNP) reflectă impactul pe care embolia pulmonară îl are asupra miocardului. BNP, NT-pro-BNP cresc ca o consecință a întinderii miocardice. Sunt un indicator de severitate a bolii. Însă au specificitate redusă, neputând diferenția între disfuncția miocardică stângă și cea dreaptă, între disfuncția acută și cea cronică. Sunt utile în aprecierea riscului asociat TEP în combinație cu alți parametri.

Troponinele I și T sunt markeri de leziune miocardică, utili în stratificarea riscului pacienților cu TEP acut.

Diagnosticul pozitiv

Tromboza venoasă

Algoritmul de diagnostic pornește de la evaluarea probabilității clinice de TVP folosind scorul Wells pentru TVP (Tabelul 6).

Scorul Wells este util în estimarea probabilității clinice de TVP la pacienții din ambulatoriu sau la cei prezentați la camera de gardă, utilitatea sa la pacienții internați fiind controversată. Există studii care au arătat o rată de eșec mai mare în rândul pacienților

TABELUL 6. Scorul Wells pentru estimarea probabilității clinice de TVP

Scorul Wells pentru TVP	Puncte
Cancer activ	+1
Paralizia, pareza sau imobilizarea recentă a membrelor inferioare în aparat gipsat	+1
Imobilizarea recentă >3 zile sau intervenția chirurgicală majoră în ultimele 12 săptămâni	+1
Sensibilitate localizată de-a lungul distribuției sistemului venos profund	+1
Edemul întregului membru inferior	+1
Edemul gambei cu cel puțin 3 cm mai mare decât pe partea asimptomatică (măsurat la 10 cm sub tuberozitatea tibială)	+1
Edem ce lasă godeu, limitat la membrul simptomatic	+1
Circulație venoasă superficială colaterală unilaterală	+1
TVP documentată în antecedente	+1
Diagnostic alternativ cel puțin la fel de probabil ca TVP	−2
Interpretarea probabilității clinice	**Scor**
TVP improbabilă (prevalența TVP 5%)	≤2
TVP probabilă (prevalența TVP 27%)	>2
TVP cu probabilitate înaltă	≥3
TVP cu probabilitate moderată	1–2
TVP cu probabilitate scăzută	≤0

TABELUL 7. Scorul Wells pentru predicția probabilității clinice de TEP[1,8]

Scorul Wells pentru TEP	Varianta originală	Varianta simplificată
TEP sau TVP în antecedente	1,5	1
Frecvența cardiacă >100 bpm	1,5	1
Chirurgie sau imobilizare în ultimele 4 săptămâni	1,5	1
Hemoptizii	1	1
Cancer activ	1	1
Semne clinice de TVP	3	1
Diagnostic alternativ mai puțin probabil decât TEP	3	1
Interpretarea probabilității clinice		
Probabilitate clinică scăzută	0–1	N/A
Probabilitate clinică intermediară	2–6	N/A
Probabilitate clinică înaltă	≥7	N/A
TEP improbabil	0–4	0–1
TEP probabil	≥5	≥2

TABELUL 8. Scorul Geneva simplificat pentru predicția probabilității clinice de TEP[1,8]

Scorul Geneva simplificat pentru TEP	Punctaj
Frecvența cardiacă ≥95 bpm	2
Frecvența cardiacă 75–94 bpm	1
Durere la palparea profundă a membrului inferior și edem unilateral	1
Durere la nivelul unui membru inferior	1
TVP sau TEP în antecedente	1
Cancer activ	1
Hemoptizii	1
Chirurgie sau fractură în ultimele 4 săptămâni	1
Vârsta >65 de ani	1
Interpretarea probabilității clinice	
TEP improbabil	≤2
TEP probabil	≥3

TABELUL 9. Algoritmul YEARS de excludere a TEP[1,8]

Criteriile YEARS pentru TEP	Punctaj
Semne clinice de TVP	1
Hemoptizii	1
TEP cel mai probabil diagnostic	1
Interpretarea probabilității clinice	
Probabilitate clinică scăzută	0
Probabilitate clinică înaltă	≥1
Niciun criteriu clinic prezent și D-dimeri <1 000 ng/ml	**TEP exclus**
Cel puțin un criteriu clinic și D-dimeri <500 ng/ml	**TEP exclus**
Pacienții care nu se încadrează în cele două situații trebuie investigați suplimentar pentru confirmarea/excluderea TEP (angiografie CT)	

spitalizați și studii care au demonstrat o capacitate de diferențiere în rândul pacienților internați similară cu cea observată la pacienții nespitalizați[46,47]. Conform unui studiu, capacitatea de diferențiere este mai redusă în cazul pacienților spitalizați tratați cu anticoagulante, însă satisfăcătoare în restul cazurilor[47].

Coroborarea probabilității clinice cu investigațiile paraclinice prezentate în subcapitolul anterior duce la stabilirea corectă a diagnosticului (Fig. 3, 4).

Tromboza venoasă superficială

Diagnosticul TVS este, în general, clinic, bazat pe semnele și simptomele clinice.

Ultrasonografia duplex la nivelul ambelor membre inferioare este indicată în cazul unui diagnostic clinic incert, pentru a evidenția eventuala extensie a TVS în sistemul venos profund sau o TVP concomitentă, care nu este în proximitatea segmentului venos afectat de TVS (cu implicații asupra tratamentului) și pentru a evalua incompetența sistemului venos superficial[32].

Tromboembolismul pulmonar

Similar cu algoritmul de diagnostic al TVP, diagnosticul TEP începe cu evaluarea probabilității clinice de boală (Tabelele 7, 8), pe baza semnelor, simptomelor clinice și factorilor de risc, folosind fie raționamentul clinic, fie modelele de predicție validate.

În cazul pacienților cu probabilitate clinică înaltă/TEP probabil nu se recomandă determinarea D-dimerilor, ci efectuarea de teste paraclinice pentru confirmarea/infirmarea diagnosticului.

Algoritmul YEARS de excludere a TEP este prezentat în Tabelul 9.

Un alt scor util pentru excluderea TEP, validat pentru populația de pacienți cu probabilitate clinică scăzută de TEP (scorul Wells <2), este scorul PERC (*Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria*), prezentat în Tabelul 10.

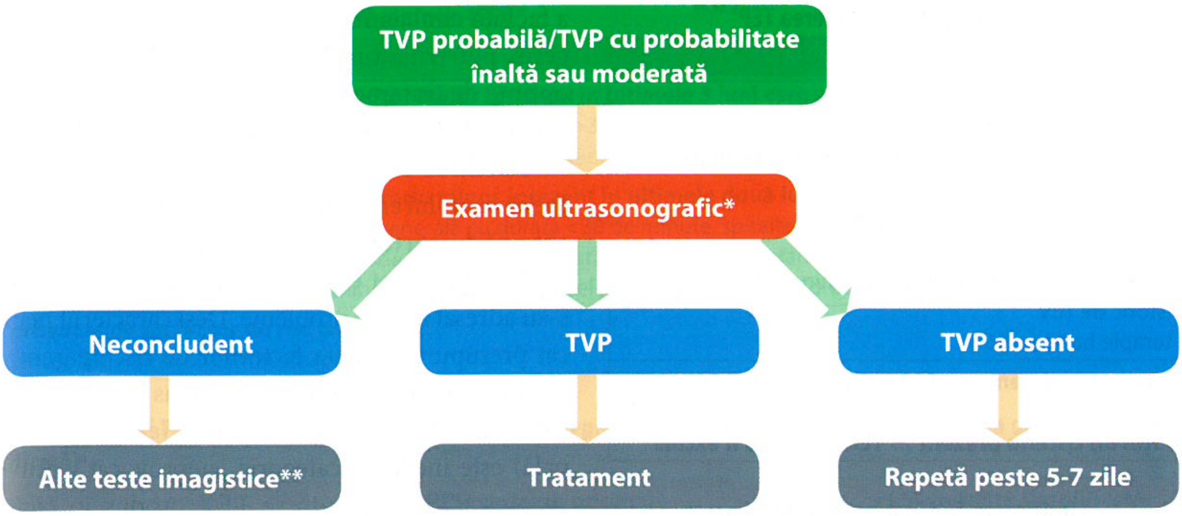

TVP probabilă/TVP cu probabilitate înaltă sau moderată
Examen ultrasonografic*
Neconcludent
TVP
TVP absent
Alte teste imagistice**
Tratament
Repetă peste 5-7 zile

FIGURA 3. Algoritmul de diagnostic al TVP pornind de la estimarea probabilității clinice folosind scorul Wells. *Se va examina întregul membru inferior dacă există suspiciunea de TVP la nivelul gambei. **Alte teste imagistice: venografia CT, venografia prin RM, venografia[32].

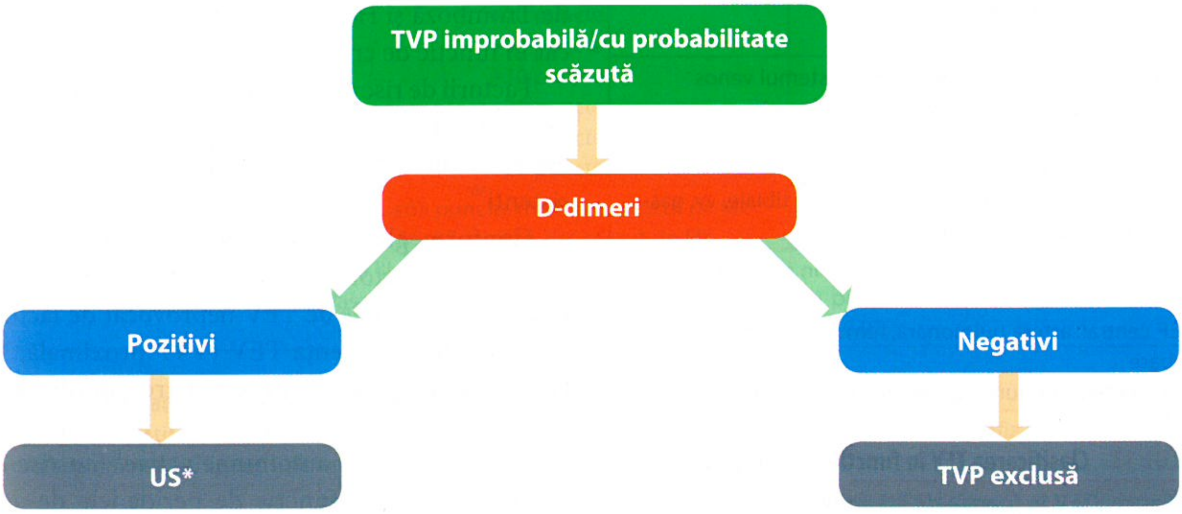

TVP improbabilă/cu probabilitate scăzută
D-dimeri
Pozitivi
Negativi
US*
TVP exclusă

FIGURA 4. Algoritmul de diagnostic al TVP la pacienții cu TVP improbabil/cu probabilitate scăzută, conform scorului Wells. *US, examen ultrasonografic[32]

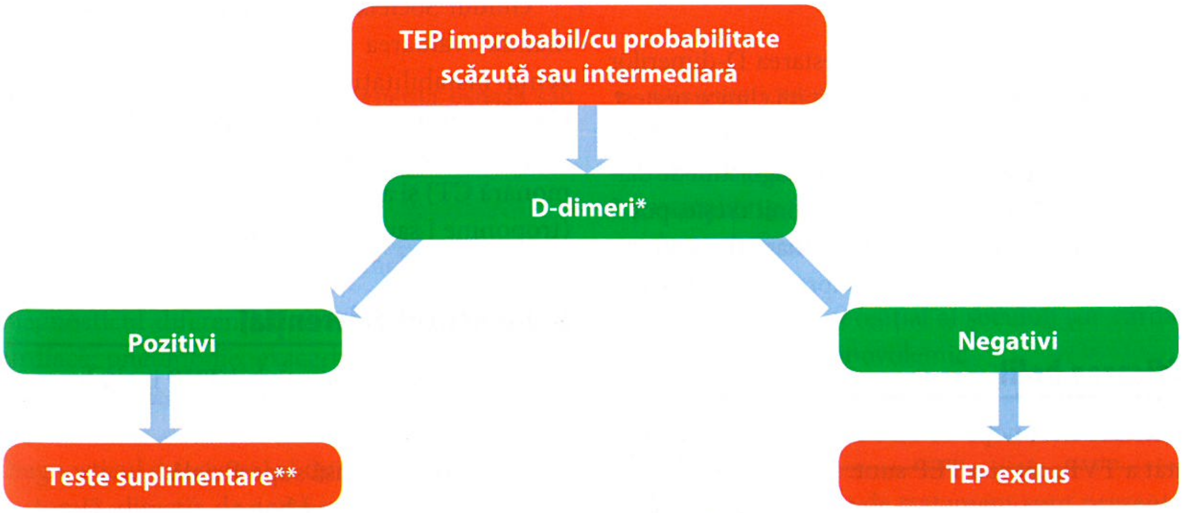

TEP improbabil/cu probabilitate scăzută sau intermediară
D-dimeri*
Pozitivi
Negativi
Teste suplimentare**
TEP exclus

FIGURA 5. Algoritmul de diagnostic la pacienții cu TEP improbabil/cu probabilitate intermediară, conform scorurilor de predicție clinică. *Se recomandă utilizarea unui test cu sensibilitate înaltă (ELISA); valoarea-prag <500 ng/ml; la pacienții >50 de ani, valoarea-prag este obținută în urma ajustării pentru vârstă (× 10 mg/l). ** Se recomandă angiografia CT, alternativă fiind scintigrama V/Q. Se recomandă acceptarea diagnosticului de TEP în prezența suspiciunii clinice și a TVP proximale diagnosticată ecografic. Dacă ultrasonografia evidențiază doar TVP distală, se recomandă teste suplimentare pentru diagnosticul TEP.

TABELUL 10. Scorul PERC pentru excluderea TEP[8,48,49]

Scorul PERC
Vârsta <50 de ani Frecvența cardiacă <100 bpm Saturația în oxigen măsurată prin puls-oximetrie în aerul ambiant peste 94% Fără edem unilateral de membru inferior Fără hemoptizii Fără istoric recent de traumatism sau chirurgie Fără istoric de TEV Fără terapie hormonală
Toate criteriile absente ⇔ TEP exclus (dacă scorul Wells <2) **Cel puțin un criteriu prezent ⇒ TEP nu poate fi exclus**

TABELUL 11. Clasificarea TEV în funcție de localizarea trombusului/embolusului

Clasificarea TEV în funcție de localizare
În funcție de localizarea trombozei în sistemul venos profund/superficial: • Tromboză venoasă profundă • Tromboză venoasă superficială
În funcție de localizarea trombozei în sistemul venos profund (în cazul TVP a membrelor inferioare): • Tromboză venoasă profundă proximală (vv. iliace, vv. femurale, vv. poplitee) • Tromboză venoasă profundă distală (vv. tibiale, vv. gastrocnemiene, vv. soleare)
Localizarea TEP în funcție de localizarea în ramurile arterei pulmonare • TEP central: artera pulmonară, ramuri principale, ramuri lobare • TEP periferic: ramuri segmentare, subsegmentare

TABELUL 12. Clasificarea TEV în funcție de etiologie

Clasificarea TEV în funcție de etiologie
• TEV provocat • TEV neprovocat
TEV provocat de factori: • Tranzitori • Persistenți (pe termen scurt sau lung)

În cazul femeilor însărcinate, testarea D-dimerilor în combinație cu evaluarea probabilității clinice pretest, folosind scorul Geneva revizuit sau criteriile YEARS, pot exclude TEP. Deși eficiența acestor algoritmi de diagnostic scade pe măsură ce vârsta sarcinii crește, pot fi folosiți pentru a evita investigațiile imagistice care nu sunt absolut necesare și a preveni supradiagnosticarea[1,8].

Clasificarea bolii

Criteriile în funcție de care se realizează clasificarea atât a TVP, cât și a TEP sunt:

- Localizarea trombozei (Tabelul 11)
- Etiologia .

Un criteriu de clasificare foarte important în TEP este severitatea. Scopul acestor clasificări este de a facilita clinicianului decizia terapeutică privind alegerea potrivită a modalităților terapeutice, a duratei optime de tratament și de a oferi informații legate de prognosticul pe termen scurt și lung.

Stabilirea caracterului provocat sau neprovocat al evenimentului embolic este principalul factor care influențează durata tratamentului anticoagulant. Însă definiția TEV provocat este foarte eterogenă în studiile care s-au adresat acestei probleme. Deși caracterul neprovocat presupune absența factorilor de risc aparenți pentru TEV, în unele studii TEV produs în contextul unor factori de risc moderați sau minori (ex. terapia hormonală) este inclus în categoria „neprovocat", prin TEV „provocat" înțelegându-se TEV produs în contextul unor factori de risc majori, precum traumatism, fracturi, intervenții chirurgicale, cancer. De aceea, tendința actuală este de a se renunța la această terminologie.

Conform recomandărilor Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH), TEV este clasificat în funcție de criteriul etiologic (Tabelul 13).

Factorii de risc ai pacientului, precum genul, grupa sangvină AB0, vârsta, înălțimea, prezența trombofiliei ereditare nu sunt clasificați drept factori de risc persistenți[50].

Conform ghidului european, în categoria TEV provocat de factori de risc persistenți intră și antecedentele personale de TEV neprovocat de factori de risc tranzitori, prezența TEV (TVP proximală, TEP) la o rudă de gradul I, prezența trombofiliei ereditare cu risc înalt (vezi Tabelul 1), bolile inflamatorii intestinale/bolile autoimune active[1] (cu risc ce se poate modifica în funcție de perioadele de activitate a bolii), iar categoria factorilor de risc tranzitori minori include și obezitatea[51].

Clasificarea TEP în funcție de severitate este redată în Tabelul 14.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie recomandă evaluarea severității TEP în funcție de prezența instabilității hemodinamice, a parametrilor clinici (scorul PESI/sPESI), a disfuncției de ventricul drept (decelată ecocardiografic sau la angiografia pulmonară CT) și a biomarkerilor de leziune miocardică (troponine I sau T) (Tabelul 15).

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al **TVP** include:

- Limfedemul
- Tromboza venoasă superficială
- Sindromul posttrombotic
- Celulita
- Chistul Baker rupt
- Traumatismul local cu ruptură musculară și hematom intramuscular

TABELUL 13. Clasificarea etiologică a TEV conform ISTH[50]

Clasificarea etiologică a TEV conform ISTH
TEV provocat de un factor de risc tranzitor major (prezent în ultimele 3 luni care au precedat TEV): • Intervenție chirurgicală sub anestezie generală cu durata >30 de minute, internare la pat în spital (doar „privilegii de baie") timp de cel puțin 3 zile pentru o boală acută, operație cezariană, traumatism
TEV provocat de un factor de risc tranzitoriu minor (prezent în ultimele două luni care au precedat TEV): • Intervenție chirurgicală sub anestezie generală cu durata <30 de minute, spitalizarea mai puțin de 3 zile pentru o boală acută, terapia estrogenică, sarcina, lăuzia, boală acută urmată de stat la pat în afara spitalului timp de cel puțin 3 zile, leziuni ale membrelor inferioare ce determină mobilitate redusă cel puțin 3 zile, călătorie prelungită cu automobilul sau avionul
TEV provocat de un factor de risc persistent: • Cancer activ, sindrom antifosfolipidic

TABELUL 14. Scorul PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) pentru evaluarea severității TEP (varianta originală și varianta simplificată)

Variabilă	PESI varianta originală	PESI varianta simplificată
Vârsta	Vârsta în ani	1 punct (dacă vârsta >80 de ani)
Sexul masculin	+10 puncte	–
Cancer	+30 puncte	1 punct
Insuficiență cardiacă cronică	+10 puncte	1 punct
Boală pulmonară cronică	+10 puncte	
Frecvența cardiacă ≥110 bpm	+20 puncte	1 punct
TAs <100 mm Hg	+30 puncte	1 punct
Frecvența respiratorie >30/min.	+20 puncte	–
Temperatura <36 °C	+20 puncte	–
Status mintal alterat	+60 puncte	–
Saturația în oxigen <90%	+20 puncte	1 punct
Interpretare	Clasa I: ≤65 puncte, risc foarte scăzut de Mt Clasa II: 66–85 puncte, risc scăzut de Mt Clasa III: 86–105 puncte, risc moderat de Mt Clasa IV: 106–125 puncte, risc înalt de Mt Clasa V: >125 puncte, risc foarte înalt de Mt	0 puncte – risc de mortalitate la 30 de zile de 1% ≥1 punct – risc de mortalitate la 30 de zile de 10,9%

TABELUL 15. Evaluarea severității TEP conform ghidului ESC 2019

*Prezența instabilității hemodinamice combinate cu evidențierea disfuncției ventriculului drept la ecografia transtoracică sau la angiografia pulmonară CT sunt suficiente pentru încadrarea în grupul cu risc înalt.

Indicatori de risc	Risc înalt	Risc intermediar înalt	Risc intermediar scăzut	Risc scăzut
Instabilitate hemodinamică	+	–	–	–
PESI clasa III-IV sPESI ≥1	(+)*	+	+	–
Disfuncția VD	+	+	+/–	–
Nivel crescut al Tn	(+)*	+	+/–	–

- Formațiuni tumorale (cu apartenență osoasă sau la nivelul părților moi, de exemplu sarcoame)
- Artrita
- Tendinita ahiliană.

Diagnosticul diferențial al **TEP** include:

- Diagnosticul diferențial al dispneei: insuficiență cardiacă, pneumonie, exacerbare a unei boli pulmonare cronice, pneumotorax, metastaze pulmonare.
- Diagnosticul diferențial al durerii toracice: angină pectorală, disecția de aortă, pleurezie, pericardită acută.
- Diagnosticul diferențial al sincopei: aritmii cardiace, stenoză aortică strânsă, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, sincopa vaso-vagală.
- Diagnosticul diferențial al hemoptiziilor: bronșiectazii, infecții pulmonare, cancer pulmonar, stenoză mitrală strânsă, hipertensiune pulmonară, vasculite pulmonare, edem pulmonar acut, sindromul Goodpasture, telangiectazie hemoragică ereditară.
- Diagnosticul diferențial al șocului: șoc cardiogen, șoc septic, șoc hipovolemic.

Tratament

Opțiunile actuale de tratament sunt prezentate în Tabelul 16.

Tratamentul anticoagulant este piatra de temelie în terapia TEV, reușind să prevină extensia trombozei, să reducă riscul embolizării și să faciliteze acțiunea

TABELUL 16. Tipuri de tratament în TEV[1,32,50]

Tratament farmacologic	Tratament intervențional	Tratament chirurgical	Tratament de susținere
Anticoagulant Trombolitic	Reperfuzia pe cateter (mecanică, farmacologică, farmaco-mecanică) Filtru pentru vena cavă inferioară	Embolectomia chirurgicală	Oxigenoterapie Ventilație mecanică Suport vasopresor/inotrop

TABELUL 17. Administrarea HNF[32]

Mod de administrare	Bolus i.v.	Doza de menținere
Perfuzie venoasă continuă		
Neajustat funcție de G	5 000 UI	1250–1 280 UI/oră
Ajustat funcție de G	80 UI/kg	18 UI/kg/oră
Subcutanat		
Doză fixă	333 UI/kg	250 UI/kg la 12 ore
Doză ajustată	5 000 UI	17 500 UI la 12 ore Ajustat în funcție de aPTT

TABELUL 18. Nomograma pentru ajustarea administrării HNF în perfuzie venoasă continuă, în funcție de valoarea aPTT. aPTT-țintă 46–70 s, reprezentând 1,5-2,5 × valoarea normală[32]

Nomograma pentru ajustarea administrării HNF în perfuzie venoasă continuă, în funcție de valoarea aPTT		
aPTT	aPTT/normal	Ajustarea dozei
<35 s	<1,2	80 UI/kg *in bolus*, apoi se va crește cu 4 UI/kg/oră
35–45 s	1,2–1,5	40 UI/kg *in bolus*, apoi se va crește cu 2 UI/kg/oră
46–70 s	1,5–2,5	Nu se modifică
71–90 s	2,5–3	Se va scădea cu 2 UI/kg/oră
>90 s	>3	Se va opri administrarea timp de două ore, apoi se va scădea cu 3 UI/kg/oră

TABELUL 19. HGMM, dozele și intervalele de administrare

* La pacienții neoplazici, dalteparina este administrată în doza de 200 UI/kg (maximum 18 000 UI) o dată pe zi, în prima lună, apoi 150 UI/kg o dată pe zi, timp de 5 luni[1].

Preparat	Doză	Interval administrare
Enoxaparina	1 mg/kg	La 12 ore
Tinzaparina	175 U/kg	La 24 ore
Dalteparina	100 UI/kg* sau	La 12 ore
	200 UI/kg*	La 24 de ore
Nadroparina	86 UI/kg sau	La 12 ore
	171 UI/kg	La 24 de ore
Fondaparinux	5 mg (G <50 kg)	La 24 de ore
	7,5 mg (G = 50–100 kg)	
	10 mg (G >100 kg)	

sistemelor fibrinolitice endogene, obținându-se în timp liza totală sau parțială a trombusului.

Trebuie inițiat cât mai precoce în faza acută a bolii, de preferat chiar imediat după evaluarea probabilității clinice de TVP/TEP, în cazul unei probabilități înalte sau a TVP/TEP probabile, în așteptarea confirmării imagistice.

Tratamentul anticoagulant este structurat în trei faze: **faza inițială** (5–21 de zile), **faza de continuare** a tratamentului (primele 3 luni de la diagnosticare) și **faza extinsă** de tratament (peste 3 luni)[1,32,50].

În **faza inițială,** tratamentul anticoagulant poate fi inițiat cu heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), fondaparinux sau anticoagulante orale, cum ar fi anticoagulantele orale directe (DOAC): dabigatran (inhibitor al factorului IIa), edoxaban, apixaban, rivaroxaban (inhibitori ai factorului Xa). Antagoniștii vitaminei K (AVK) (acenocumarol, warfarina, fenprocumonă) rămân o alternativă terapeutică în anumite situații.

Heparina nefracționată acționează prin legarea de antitrombină, determinând o creștere semnificativă a capacității acesteia de a inhiba factorii de coagulare IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa. Există mai multe moduri de administrare (prezentate în Tabelele 17 și 18), cel mai adesea doza ajustându-se în funcție de greutatea (G) pacientului și valoarea timpului parțial de tromboplastină activată (aPTT).

Se recomandă monitorizarea aPTT la 4–6 ore de la inițierea tratamentului și la 4-6 ore după fiecare modificare a dozei. După două valori aPTT consecutive în intervalul terapeutic, acesta poate fi verificat o dată pe zi. Dacă după 24 de ore nu se atinge intervalul terapeutic, se va lua în considerare schimbarea cu un alt anticoagulant.

Valoarea aPTT interferează cu o serie de factori care fac dificilă monitorizarea corectă a efectului anticoagulant al HNF. Printre aceștia se numără prezența anticoagulantului lupic (ce are drept consecință prelungirea aPTT în absența tratamentului cu HNF) și prezența inflamației, cu valori crescute ale reactanților de fază acută (de exemplu, factorul VIII al coagulării, fibrinogenul, proteina C reactivă etc.), care are ca rezultat scurtarea aPTT[52,53]. Un test mai exact, în aceste situații, este determinarea

TABELUL 20. Limitările în cazul tratamentului cu HGMM

* În prezența insuficienței renale severe și a obezității, pentru stabilirea dozei corecte ar fi utilă monitorizarea activității reziduale a F Xa, la 4 ore după ultima administrare. Nivelul-țintă este 0,6–1 UI/ml pentru HGMM administrate la 12 ore și 1–2 UI/ml pentru HGMM administrate la 24 de ore. Cl_{Cr}, clearance-ul de creatinină

Limitări	Tratamentul cu HGMM
Excreția renală*	Enoxaparina – la Cl_{Cr} <30 ml/min. se va reduce doza la 1 mg/kg; de evitat la Cl_{Cr} <15 ml/min. Dalteparina – la Cl_{Cr} <30 ml/min. se preferă înlocuirea cu alt anticoagulant Nadroparina – la Cl_{Cr} = 30–50 ml/min. se va reduce doza cu 25– 33%; la Cl_{Cr} <30 ml/min. este contraindicată Tinzaparina – la Cl_{Cr} <30 ml/min. se recomandă precauție (dovezi insuficiente); de evitat la Cl_{Cr} <20 ml/min. Fondaparinux – la Cl_{Cr} <20 ml/min. este contraindicată
Doza ajustată în funcție de G*	Reprezintă o problemă la pacienții cu G >90 kg în cazul dalteparinei (doza maximă recomandată fiind de 18 000 UI/zi)

activității reziduale a factorului Xa, ținta terapeutică fiind 0,3–0,7 UI/ml[32,52].

În prezent se preferă administrarea HGMM, care nu necesită monitorizare uzuală sau administrare în perfuzie venoasă continuă, fiind fezabile și pentru terapia în regim ambulatoriu. HGMM acționează prin legarea de antitrombină, inactivând factorul Xa, asupra factorului IIa având însă o acțiune mai redusă.

Situațiile în care se recomandă administrarea HNF sunt prezența instabilității hemodinamice sau a iminentei decompensări hemodinamice, insuficiența renală avansată, obezitatea morbidă[1].

HGMM și fondaparinux (o moleculă sintetică formată din secvența pentazaharidică a heparinei, ce inhibă factorul Xa) se administrează subcutanat o dată sau de două ori pe zi, în doze ajustate în funcție de greutate și de funcția renală. Cele mai utilizate HGMM, dozele recomandate în tratamentul TEV și limitările tratamentului sunt prezentate în Tabelele 19 și 20.

Trombocitopenia indusă de heparină este o complicație a terapiei cu HNF, mai rar a terapiei cu HGMM, cauzată de o reacție imună împotriva complexelor factorul plachetar 4–heparină, caracterizată de apariția de noi tromboze, trombocitopenie și, secundar, complicații hemoragice. Apare la 5-10 zile de la inițierea tratamentului sau mai devreme, dacă pacientul a avut expunere anterioară la heparină (în ultimele 30–100 de zile). În cazul tratamentului cu fondaparinux nu a fost descrisă această complicație[32].

Anticoagulantele orale directe sunt o alternativă de tratament în faza inițială. Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi, administrat în timpul meselor timp de 21 de zile, urmat de rivaroxaban 20 mg pe zi este aprobat pentru tratamentul TEV încă din faza inițială. Apixaban 10 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, apoi 5 mg de două ori pe zi poate fi inițiat din faza inițială a tratmentului. Dabigatran și edoxaban, aprobate, de asemenea, pentru faza inițială a tratamentului, necesită 5 zile de tratament anterior cu heparină. Ulterior, se poate continua cu dabigatran 150 mg de două ori pe zi sau edoxaban 60 mg o dată/zi.

Rivaroxaban și apixaban nu necesită ajustarea dozei la Cl_{Cr} între 30 și 60 ml/min., trebuie utilizate cu prudență la Cl_{Cr} între 15 și 30 ml/min., rivaroxaban 15 mg/zi fiind o opțiune în această situație, dacă riscul hemoragic este considerat mare. Nu sunt recomandate la Cl_{Cr} <15 ml/min.

Spre deosebire de acestea, dabigatran este contraindicat la Cl_{Cr} <30 ml/min., iar la pacienții ≥80 de ani sau între 75 și 80 de ani, însă cu Cl_{Cr} între 30 și 60 ml/min. sau în cazul tratamentului concomitent cu verapamil, doza recomandată este de 110 mg de două ori pe zi. De asemenea, doza de edoxaban trebuie redusă la 30 mg o dată pe zi dacă Cl_{Cr} este între 30 și 50 ml/min. sau G <60 kg și nu este recomandat la Cl_{Cr} <30 ml/min.

Ca avantaje ale terapiei cu DOAC ar fi de menționat, pe lângă tratamentul ambulatoriu, încă din faza inițială a terapiei TEV, faptul că nu necesită monitorizarea timpilor de coagulare, au interacțiuni medicamentoase mai puține și au un risc de sângerare majoră sau fatală mai mic comparativ cu HGMM și AVK. Printre dezavantaje se numără faptul că nu pot fi administrate pacienților cu insuficiență renală severă, riscul de hemoragie digestivă mai mare comparativ cu AVK și disponibilitatea redusă a antidotului (idarucizumab pentru dabigatran, respectiv andexanet alfa pentru inhibitorii factorului Xa).

Antagoniștii vitaminei K își realizează efectul anticoagulant, indirect,prin inhibarea sintezei,dependente de vitamina K, a factorilor II, VII, IX și X ai coagulării. Întrucât în același timp blochează și sinteza proteinelor anticoagulante endogene C și S, de asemenea, dependentă de vitamina K și cu un timp de înjumătățire mai scurt, comparativ cu al factorilor de coagulare enumerați, se creează temporar un status procoagulant[54]. Din acest motiv, necesită suprapunerea tratamentului cu HGMM/HNF sau fondaparinux timp de minimum 5 zile, până la obținerea unui INR terapeutic (2-3) timp de două zile consecutiv.

Dezavantajele tratamentului cu AVK sunt reprezentate de necesitatea monitorizării INR, cu ajustarea frecventă a dozei, și de faptul că timpul în care pacienții se mențin în intervalul terapeutic este, în cele mai bune scenarii, de doar 60%[55,56]. În restul timpului, pacienții sunt fie anticoagulați sub nivelul optim, caz

TABELUL 21. **Agenții trombolitici, protocoale de administrare, contraindicații**

Agent trombolitic	Administrare	Contraindicații ale trombolizei
rtPA	100 mg în 2 ore 0,6 mg/kg în 15 min. (doza maximă 50 mg)	**Absolute** AVC hemoragic în antecedente sau AVC de cauză necunoscută
Streptokinaza	250 000 UI (doza de încărcare) în 30 min., apoi 100 000 UI/oră în 12-24 de ore Regim accelerat: 1,5 milioane UI în 2 ore	AVC ischemic în ultimele 6 luni Neoplasm la nivelul SNC Traumatism major, intervenție chirurgicală, traumatism cranio-cerebral în ultimele 3 luni
Urokinaza	4 400 UI/kg (doză de încărcare) în 10 min., apoi 4 400 UI/kg/oră în 12-24 de ore Regim accelerat: 3 milioane UI în 2 ore	**Relative** Accident ischemic tranzitoriu în ultimele 6 luni Tratament anticoagulant oral Sarcina și prima săptămână de lăuzie Puncții în zone necompresibile Resuscitarea traumatică Hipertensiune refractară (TAS >180 mm Hg) Boală hepatică avansată Endocardită infecțioasă Ulcer peptic activ

SNC, sistemul nervos central

în care sunt expuși unui risc mare de recurență, fie peste nivelul optim, caz în care au risc de sângerare. Interacțiunile alimentare și medicamentoase multiple sunt un alt inconvenient. Avantajele sunt posibilitatea administrării la pacienții cu insuficiență renală severă și disponibilitatea antidotului (vitamina K). În prezent, reprezintă varianta terapeutică de ales în TEV la pacienții cu sindrom antifosfolipidic și la pacienții care nu pot primi anticoagulante orale directe.

Tromboza venoasă superficială

Pentru TVS cu risc de progresie în sistemul venos profund și de TEP se recomandă tratament anticoagulant cu fondaparinux 2,5 mg subcutanat timp de 45 zile, recomandare bazată pe rezultatele studiului CALISTO[50,57]. Pentru pacienții care refuză sau care nu își pot administra tratament parenteral, tratamentul alternati veste administrarea de rivaroxaban 10 mg/zi[50].

Tromboza venoasă a membrului superior

În TVPMS, tratamentul este similar cu al TVP, cu mențiunea că în tromboza legată de prezența cateterelor intravenoase, cateterele pot fi lăsate pe loc dacă sunt încă necesare, funcționale, corect poziționate și neinfectate[51].

Tromboza venoasă cerebrală

Pentru faza inițială a tratamentului (până la 15 zile), HGMM ar trebui propuse. Pentru faza de continuare sunt sugerate dabigatranul și AVK[51].

Tromboza venelor splanhnice

Pentru faza inițială a tratamentului se recomandă HGMM. Pentru faza de continuare a tratamentului sunt propuse AVK și, în situații particulare (ciroză, tumori maligne solide, risc crescut de sângerare), HGMM[51].

Tromboza venoasă distală (la nivelul gambei)

Pacienții cu TVP distală și risc crescut de recurență beneficiază de același regim terapeutic cu pacienții cu TVP proximală. Pacienții cu TVP distală și risc scăzut de recurență pot primi un tratament cu durată mai scurtă (4–6 săptămâni)[51]. Riscul de recurență se apreciază prin analiza atentă a factorilor de risc în prezența cărora s-a produs tromboza. Alte elemente care pledează pentru un tratament anticoagulant similar cu al TVP sunt tromboza extensivă >5 cm, tromboza care implică vene multiple cu diametru >7 mm, tromboza în apropierea venelor proximale. Dacă pacientul cu TVP distală are risc scăzut de recurență, tromboză limitată la nivelul venelor soleare sau gastrocnemiene, risc crescut de sângerare sau preferă să evite tratamentul anticoagulant, se poate recomanda supravegherea periodică ultrasonografică (la o săptămână, două săptămâni sau mai des, dacă simptomele se accentuează) și inițierea tratamentului anticoagulant doar în cazul progresiei trombozei[50].

În faza inițială, tratamentul trombolitic administrat sistemic este indicat pacienților cu TEP cu risc înalt și celor care se deteriorează hemodinamic sub tratament anticoagulant. Tratamentul trombolitic este cu atât mai eficient cu cât este administrat mai aproape de debutul bolii (primele 48 de ore, însă poate fi util până la 6-14 zile) (Tabelul 21).

Tratamentul intervențional, reprezentat de reperfuzia pe cateter (îndepărtarea mecanică/farmaco-mecanică a trombusului), are indicații în faza inițială a tratamentului TEV, în cazul pacienților cu TEP cu risc înalt și al celor care devin instabili hemodinamic sub tratamentul anticoagulant și au contraindicații pentru tromboliza sistemică sau la care tromboliza sistemică nu a avut rezultate (se menține instabilitatea hemodinamică). Procedura trebuie efectuată în centre cu expertiză[1,50].

TABELUL 22. Complicațiile TEV și complicațiile tratamentului TEV

Complicațiile TEV	Complicațiile tratamentului
Riscul de recurență Sindromul posttrombotic Hipertensiunea pulmonară posttromboembolică	Hemoragii Trombocitopenia indusă de heparină

În faza inițială a TVP a membrului inferior, tratamentul intervențional (îndepărtarea mecanică, farmacologică, farmaco-mecanică pe cateter a trombusului) nu este recomandată de ghidul american[50], însă are o indicație de clasa IIa în ghidul european, în cazuri selectate de TVP ilio-femurală[32].

Indicația de montare de filtru la nivelul venei cave inferioare se adresează pacienților cu TVP proximală a membrului inferior și contraindicație pentru tratamentul anticoagulant[50].

Tratamentul chirurgical, reprezentat de embolectomia chirurgicală, este indicat pacienților cu TEP cu risc înalt sau care devin instabili hemodinamic sub tratamentul anticoagulant și care au contraindicație pentru tromboliză ori la care tromboliza nu a avut rezultate[1].

Tratamentul de susținere presupune susținerea funcțiilor vitale: respiratorie (oxigenoterapie pe mască, pe canulă nazală cu flux înalt, ventilație mecanică noninvazivă/invazivă, oxigenare prin membrană extracorporală) și cardio-circulatorie (repleție volemică prudentă, agenți vasopresori, agenți inotropi). Este o componentă a tratamentului la pacienții cu TEP cu risc înalt.

Faza de continuare a tratamentului reprezintă primele trei luni de tratament anticoagulant, obligatorie în toate formele de TEV.

Faza extinsă de tratament se referă la continuarea tratamentului anticoagulant mai mult de trei luni, pe o durată nedeterminată, cu scopul de a reduce riscul de recurență a TEV.

Conform ghidului american, toți pacienții cu TEV neprovocat de factori de risc tranzitori (atât majori, cât și minori) au indicație de tratament extins[50].

Ghidul european recomandă tratamentul extins cu indicație de clasa I pacienților cu TEV recurent, neprovocat de factori de risc tranzitori majori sau reversibili, și pacienților cu sindrom antifosfolipidic. Spre deosebire de ghidul american, recomandă tratament extins cu indicație de clasa IIa pacienților cu un prim episod de TEV, asociat cu factori de risc tranzitori minori sau reversibili. Tot cu indicație de clasa IIa recomandă tratament extins pacienților cu un prim episod de TEV, fără factori de risc identificabili, și celor cu factori de risc persistenți[1].

Pentru terapia extinsă sunt recomandate anticoagulantele orale directe în doză redusă (apixaban 2,5 mg de două ori pe zi sau rivaroxaban 10 mg o dată pe zi), după șase luni de anticoagulare cu doza terapeutică[1,32,50]. Pacienții cu sindrom antifosfolipidic sau cei care nu pot primi DOAC vor urma tratament extins cu AVK[1,50]

Evoluție. Complicații

Evoluția TEV este marcată de apariția complicațiilor bolii, precum recurența, sindromul posttrombotic, hipertensiunea pulmonară posttromboembolică, și a complicațiilor tratamentului, hemoragiile, care uneori pot fi fatale (Tabelul 22). Toate acestea determină creșterea morbidității și mortalității asociate TEV și scăderea calității vieții. Prin urmare, obiectivul este prevenția, care se realizează prin alegerea corectă a duratei tratamentului anticoagulant, a anticoagulantului potrivit (clasă și doză) și prin evaluarea periodică a riscului de sângerare.

Riscul de recurență este de aproximativ 30% la 10 ani de la primul eveniment, fiind foarte mare în primul an de la întreruperea tratamentului anticoagulant, după care scade, însă nu ajunge niciodată la zero[8,58]. De-a lungul timpului a existat o preocupare majoră pentru identificarea factorilor de risc ai recurenței (de exemplu, sexul masculin, nivelul D-dimerilor măsurat în timpul sau după întreruperea tratamentului anticoagulant, localizarea trombozei, persistența factorilor de risc responsabili de evenimentul-index etc.) și de încorporarea lor în modele de predicție a riscului, menite să ne ajute să identificăm corect pacienții cu risc mare de recurență, care beneficiază de pe urma tratamentului anticoagulant prelungit, fără să expună inutil riscului de sângerare asociat anticoagulantelor pacienții cu risc scăzut de recurență.

Deși prin recurență se înțelege un nou eveniment tromboembolic, fie TVP, fie TEP, o problemă o constituie standardizarea imagistică a definiției recurenței. Astfel, se recomandă un examen ultrasonografic la sfârșitul tratamentului anticoagulant, pentru a descrie tromboza venoasă reziduală și a servi drept reper pentru examinările ulterioare. O altă metodă experimentală este stabilirea vechimii trombusului folosind imagistica prin rezonanță magnetică.

În prezent, există mai multe modele de predicție a riscului de recurență (VIENNA[59,60], HERDOO-2[61], DASH[62], DAMOVES[63]), validate în cadrul populației cu primul episod de TEV în absența factorilor de risc tranzitori majori. Se acceptă drept risc scăzut de recurență un risc de <5% în primul an de la întreruperea tratamentului anticoagulant și de <15% la 15 ani[51].

Recent validat este scorul VTE-PREDICT, care estimează atât riscul de recurență a TEV, cât și riscul hemoragic la pacienții fără neoplazii, care au încheiat tratamentul anticoagulant inițial. Parametrii incluși în estimarea riscului de recurență la 5 ani și a riscului de sângerare clinic relevantă la 5 ani sunt genul, vârsta, antecedentele de TEV, cancer, sângerare, accident vascular cerebral, tratament anticoagulant >3 luni, medicația concomitentă cu antiagregante plachetare sau antiinflamatoare nonsteroidiene, indicele de masă corporală, TEP asociat cu terapia estrogenică, chirurgia, traumatismul, imobilizarea, tensiunea arterială sistolică, nivelul hemoglobinei[64].

Sindromul posttrombotic (SPT) este cea mai frecventă complicație a TVP, având o prevalență între 20 și 50%[6,65], în 5-10% din cazuri fiind sever[65].

Simptomele SPT sunt durerea la nivelul membrelor inferioare, senzație de greutate, crampe, prurit, iar semnele constau în edem pretibial, tegumente indurate, hiperpigmentate, eritem, ectazii venoase, durere la compresiunea gambei, ulcer venos. Aceste elemente sunt incluse în scorul Villalta, cu ajutorul căruia este stabilit diagnosticul de SPT și este evaluată severitatea.

Factorii de risc pentru apariția sindromului posttrombotic sunt TVP iliofemurală, tromboza venoasă reziduală post-tratament, TVP recurentă ipsilaterală. Se anticipează că tratamentul cu DOAC va reduce prevalența acestei complicații, ca urmare a eliminării fluctuațiilor INR specifice tratamentului cu AVK[66,67]. Ciorapii elastici de compresiune nu sunt recomandați uzual în prezent pentru prevenirea acestei complicații. Studiile arată un beneficiu al ciorapilor elastici de compresiune la pacienții cu tromboză venoasă reziduală și/sau reflux valvular popliteal după trei luni de tratament anticoagulant, purtați o perioadă de șase luni[51,66].

Hipertensiunea pulmonară posttromboembolică este o complicație mai rară (aproximativ 4%) însă cu un prognostic rezervat. În cazul diagnosticării acesteia, se recomandă tratament anticoagulant pe toată durata vieții. Alte terapii recomandate sunt endarterectomia pulmonară, angioplastia pulmonară cu balon, riociguat sau o combinație de stimulator al guanilat-ciclazei solubile/inhibitor al fosfodiesterazei 5, antagonist al endotelinei ori analogi parenterali de prostaciclină pentru forma inoperabilă. Investigațiile și tratamentul trebuie efectuate în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii pulmonare tromboembolice[68].

Riscul hemoragic. Riscul de sângerare majoră este mai mare în primele trei luni de tratament anticoagulant. Se estimează că rata anuală a sângerărilor majore la cei care continuă tratamentul anticoagulant peste trei luni este de 3-4%[69,70]. Riscul este mai mic în cazul DOAC, comparativ cu AVK, însă disponibilitatea redusă a antidotului face ca acest avantaj să nu fie atât de mare.

În paralel cu identificarea factorilor de risc pentru recurență, a existat un interes deosebit și pentru identificarea factorilor de risc hemoragic (vârsta înaintată, prezența cancerului activ, insuficiența renală, hepatică, medicația antitrombotică concomitentă, hemoragii în antecedente) și crearea unor modele de predicție a riscului de sângerare, pentru a-l ajuta pe clinician să ia o decizie cât mai corectă. Pentru estimarea riscului de sângerare există o serie de scoruri: OBRI, RIETE, HAS-BLED, VTE-BLEED, ACCP și, mai nou, scorul VTE-PREDICT, care ajută la identificarea factorilor de risc, reducerea riscului de sângerare prin corectarea factorilor modificabili (de exemplu, controlul hipertensiunii arteriale, evitarea tratamentului concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și antiplachetare), însă niciunul nu este recomandat pentru a fi utilizat uzual în practica clinică[51].

În viitor, aprobarea inhibitorilor factorului XI al coagulării pentru tratamentul TEV ar putea rezolva această problemă.

Trombocitopenia indusă de heparină a fost prezentată anterior.

Prognosticul și monitorizarea bolii

În absența tratamentului, mortalitatea TEV ajunge la 30%[71]. Apariția complicațiilor determină creșterea morbidității, a mortalității și a numărului de ani ajustați în funcție de incapacitate, TEV constituind o problemă majoră de sănătate publică.

Deși este o patologie ce poate fi prevenită prin tromboprofilaxie primară/secundară adecvată, în continuare, peste 50% din totalul TEV sunt legate de spitalizare, ceea ce arată faptul că tromboprofilaxia este utilizată sub nivelul optim[72].

Pacientul cu TEV trebuie monitorizat periodic, pentru a reduce riscul de recurență și riscul hemoragic. La vizitele de control trebuie evaluată complianța la tratament, apariția unor noi factori de risc pentru recurență sau sângerare și corectarea acestora, în măsura în care este posibil. Evaluarea ultrasonografică a trombozei reziduale la finalul tratamentului anticoagulant are un rol important în diagnosticul recurențelor.

DE REȚINUT

- TEV reprezintă a treia afecțiune vasculară ca frecvență, după infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral ischemic[1,5], și asociază un risc crescut de mortalitate și morbiditate.
- Etiopatogenia TEV este multifactorială, rezultând din interacțiunea factorilor predispozanți genetici și a factorilor de risc (trigger) dobândiți.
- Ultrasonografia venoasă cu compresiune (USC) este investigația paraclinică cel mai des folosită în diagnosticul trombozei venoase. Angiografia pulmonară CT este investigația cea mai utilizată pentru diagnosticul tromboembolismului pulmonar.
- Tratamentul TEV include: tratamentul farmacologic (anticoagulant, trombolitic), intervențional (reperfuzia pe cateter, filtrul de venă cavă inferioară), chirugical (embolectomia chirurgicală) și de susținere (oxigenoterapie, ventilație mecanică, suport vasopresor/inotrop).
- Tratamentul anticoagulant reprezintă piatra de temelie în terapia TEV. Include trei faze: inițială (primele 5–21 de zile), de continuare (primele trei luni de la diagnosticare) și faza extinsă (peste trei luni).
- În tromboembolismul pulmonar, alegerea tratamentului se face în funcție de severitate.
- Evoluția TEV este marcată de apariția complicațiilor bolii, precum recurența, sindromul posttrombotic, hipertensiunea pulmonară posttromboembolică, și a complicațiilor tratamentului, hemoragiile, care uneori pot fi fatale.
- Prevenția primară și secundară (a recurenței) sunt deosebit de importante.

Bibliografie

1. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
2. Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vascular Medicine.* 2017;22(6):529–540.
3. Kitchens CS. How I treat superficial venous thrombosis. *Blood.* 2011;117(1):39–44.
4. Almeida MJ de, Guillaumon AT, Miquelin D, et al. Diretrizes de conceito, diagnóstico e tratamento da trombose venosa superficial. *J Vasc Bras.* 2019;18.
5. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(4):248–262.
6. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014;12(10):1580–1590.
7. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis. *Circ Res.* 2016;118(9):1340–1347.
8. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism. *The Lancet.* 2021;398(10294):64–77.
9. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):464–474.
10. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Medical Journal of Australia.* 2008;189(3):144–147.
11. Danwang C, Temgoua MN, Agbor VN, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in Africa: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017;15(9):1770–1781.
12. Jang MJ, Bang S-M, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011;9(1):85–91.
13. Siegal DM, Eikelboom JW, Lee SF, et al. Variations in incidence of venous thromboembolism in low-, middle-, and high-income countries. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):576–584.
14. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost.* 2007;98(10):756–764.
15. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, et al. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res.* 2010;8(3–4):168–172.
16. Krüger-Genge, Blocki, Franke, et al. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4411.
17. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(9):666–682.
18. Grover SP, Mackman N. Neutrophils, NETs, and immunothrombosis. *Blood.* 2018;132(13):1360–1361.
19. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* 2021;76(4):412–420.

20. Makris M. Thrombophilia: grading the risk. *Blood.* 2009;113(21):5038–5039.
21. Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood.* 2020;135(5):344–350.
22. Suchon P, Frouh F Al, Henneuse A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. *Thromb Haemost.* 2016;115(01):135–142.
23. Baylis RA, Smith NL, Klarin D, et al. Epidemiology and genetics of venous thromboembolism and chronic venous disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1988–2002.
24. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(9):971–981.
25. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):11.
26. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology.* 2023;34(5):452–467.
27. Morimont L, Jost M, Gaspard U, et al. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;108(1):135–143.
28. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347(sep12 1):f5298–f5298.
29. Scheres LJJ, Selier NLD, Nota NM, et al. Effect of gender-affirming hormone use on coagulation profiles in transmen and transwomen. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2021;19(4):1029–1037.
30. Arrington-Sanders R, Connell NT, Coon D, et al. Assessing and addressing the risk of venous thromboembolism across the spectrum of gender affirming care: areview. *Endocrine Practice.* 2022; doi: 10.1016/j.eprac.2022.12.008.
31. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right ventricular failure. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(12):1111–1125.
32. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2021;61(1):9–82.
33. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, et al. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;82(10):1215–1217.
34. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis obliterans. *Circulation.* 2010;121(16):1858–1861.
35. Dargon PT, Landry GJ. Buerger's disease. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(6):871–880.
36. Amano M, Shimizu T. Mondor's disease: a review of the literature. *Internal Medicine.* 2018;57(18):2607–2612.
37. Habibollahi P, Zhang D, Kolber MK, et al. Venous thoracic outlet syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(5):1150–1158.
38. Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Clin Radiol.* 2020;75(4):254–264.
39. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med.* 2010;5(6):487–494.
40. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis. *Circulation.* 2018;137(14):1505–1515.
41. Kraaijpoel N, Carrier M, Le Gal G, et al. Diagnostic accuracy of three ultrasonography strategies for deep vein thrombosis of the lower extremity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228788.
42. Sin D, McLennan G, Rengier F, et al. Acute pulmonary embolism multimodality imaging prior to endovascular therapy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(1):343–358.
43. Medson K, Vargas-Paris R, Nordgren-Rogberg A, et al. Primary diagnosis of pulmonary embolism with unenhanced MRI for patients not eligible for CTPA: Clinical outcome. *Eur J Radiol Open.* 2019;6:315–319.
44. Ransome WJ, Dizon J, Guerrero K, et al. Diagnostic test accuracy of imaging modalities for adults with acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2023;54(1):178–194.
45. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;ajh.25482; doi: 10.1002/ajh.25482.
46. Silveira PC, Ip IK, Goldhaber SZ, et al. Performance of Wells score for deep vein thrombosis in the inpatient setting. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1112.
47. Trihan J-E, Adam M, Jidal S, et al. Performance of the Wells score in predicting deep vein thrombosis in medical and surgical hospitalized patients with or without thromboprophylaxis: The R-WITT study. *Vascular Medicine.* 2021;26(3):288–296.
48. Shehu J, Avllaj E, Shehu K, et al. Role of PERC rule in excluding PE in patients with low probability according to Well's score. In: *Imaging European Respiratory Society.* 2019; p. OA1933; doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA1933.

49. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, et al. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients. *JAMA.* 2018;319(6):559.
50. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest.* 2021;160(6):e545–e608.
51. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1248–1263.
52. Lardinois B, Hardy M, Michaux I, et al. Monitoring of unfractionated heparin therapy in the Intensive Care Unit using a Point-of-Care aPTT: acomparative, longitudinal observational study with laboratory-based aPTT and anti-Xa activity measurement. *J Clin Med.* 2022;11(5):1338.
53. Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood.* 2004;104(12):3631–3634.
54. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2004;126(3):204S-233S.
55. Proietti M, Lip GYH. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAMe-TT$_2$R$_2$ score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(3):150–152.
56. Schein JR, White CM, Nelson WW, et al. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J.* 2016;14(1):14.
57. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(13):1222–1232.
58. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.* 2012;87(S1):S63–S67.
59. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1); doi: 10.1161/JAHA.113.000467.
60. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Circulation.* 2010;121(14):1630–1636.
61. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Can Med Assoc J.* 2008;179(5):417–426.
62. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012;10(6):1019–1025.
63. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med.* 2016;29:59–64.
64. de Winter MA, Büller HR, Carrier M, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score. *Eur Heart J.* 2023;44(14):1231–1244.
65. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol.* 2009;145(3):286–295.
66. Prandoni P. New perspectives for prevention of the post-thrombotic syndrome. *Bleeding, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2022;1(1).
67. Karathanos C, Nana P, Spanos K, et al. Efficacy of rivaroxaban in prevention of post-thrombotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(6):1568-1576.e1.
68. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618–3731.
69. den Exter PL, Woller SC, Robert-Ebadi H, et al. Management of bleeding risk in patients who receive anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2022;20(8):1910–1919.
70. Ageno W, Donadini M. Breadth of complications of long-term oral anticoagulant care. *Hematology.* 2018;2018(1):432–438.
71. Calder KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. *Ann Emerg Med.* 2005;45(3):302–310.
72. Neeman E, Liu V, Mishra P, et al. Trends and risk factors for venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2240373.

Definiție

Boala venoasă cronică (BVC) constă în modificări structurale ale venelor, însoțite de anomalii funcționale, care determină scăderea întoarcerii venoase de la nivelul membrelor inferioare, cu stagnarea sângelui venos în acest teritoriu. Consecințele sunt reprezentate de senzație de „picioare grele“, durere, crampe musculare, vene varicoase, modificări tegumentare, edeme, ulcere varicoase, risc crescut de infecții și tromboembolism venos (TEV). Prin urmare, BVC are un impact major asupra calității vieții, ducând atât la tulburări psihoemoționale, cât și la absenteism de la locul de muncă și scăderea productivității.

Epidemiologie

BVC este o afecțiune comună, având o prevalență ce variază între 60 și 80%, în funcție de criteriile de diagnostic, zona geografică și nivelul de trai[1]. Astfel, prevalența este mai mare la caucazieni, în țările dezvoltate comparativ cu țările în curs de dezvoltare, de 2-3 ori mare la femei și crește pe măsura înaintării în vârstă[1,2].

Studiile epidemiologice au arătat că peste 25 de milioane de persoane sunt afectate de BVC în SUA, aproximativ 6 milioane dintre acestea având forme severe de boală[1].

Etiopatogenie

BVC apare ca urmare a acțiunii factorilor de risc pe un teren genetic predispozant. Se consideră că factorii genetici contribuie în proporție de 17% la apariția BVC, iar factorii de mediu, în proporție de 83%[1]. Factorii de risc implicați în etiologia BVC sunt prezentați în Tabelul 1.

Riscul de BVC crește odată cu înaintarea în vârstă, o explicație fiind ponderea mai mare a factorilor de risc la vârste înaintate (de exemplu, sedentarismul, obezitatea, tromboembolismul venos, disfuncția de „pompă musculară“ a membrelor inferioare).

Sexul feminin constituie un factor de risc pentru BVC, așa cum au demonstrat studiile epidemiologice, factorii hormonali fiind responsabili de această diferență a prevalenței între sexe. Progesteronul, care crește semnificativ în sarcină, determină relaxarea musculaturii netede, vasodilatație și incompetență valvulară, iar estrogenul determină un status procoagulant, crescând riscul de TEV. Pe lângă modificările hormonale, alte modificări responsabile de creșterea riscului de boală venoasă în sarcină sunt mărirea volumului sangvin, compresiunea exercitată de uterul gravid asupra venelor pelviene, ce determină creșterea presiunii venoase. S-a constatat că venele varicoase apar la 13% din gravidele primipare, la 30% din gravidele secundipare și la aproximativ 57% din femeile multipare[3].

Supraponderalitatea și obezitatea cresc presiunea intraabdominală, îngreunând întoarcerea sangvină, cu favorizarea stazei venoase și a refluxului venos.

Sedentarismul face ca „pompa musculară“ a membrelor inferioare să nu își exercite efectul de creștere a întoarcerii sangvine, favorizând staza venoasă.

Ortostatismul prelungit și poziția șezândă prelungită determină scăderea întoarcerii venoase și favorizează staza în sistemul venos al membrelor inferioare.

Tromboza venoasă profundă se complică în până la 50% din cazuri cu sindrom posttrombotic și insuficiență venoasă cronică secundară[4].

Boala venoasă cronică posttraumatică poate apărea secundar leziunilor intimei venoase, secționării totale a peretelui venos, formării de pseudoanevrisme sau de fistule arterio-venoase.

Sindromul May-Thurner reprezintă compresiunea venei iliace comune stângi între artera iliacă comună dreaptă și corpul vertebral, determinând staza la nivelul membrului inferior stâng și creșterea riscului de tromboză venoasă ilio-femurală.

Disfuncția „pompei musculare“ apare la pacienții cu pareze/paralizii ale membrelor inferioare, artrite invalidante, distrofii musculare, sedentarism.

Sindromul Klippel-Trenaunay se caracterizează prin malformații vasculare multiple ce implică capilarele, venele și limfaticele cutanate, hipertrofia țesutului moale și osos la nivelul membrului afectat. Sindromul Parkes-Weber se caracterizează prin prezența fistulelor arterio-venoase și a hipertrofiei

TABELUL 23. Factorii de risc pentru BVC

Factori de risc
Antecedentele familiale de BVC
Vârsta
Sexul feminin
Sarcina
Supraponderalitatea și obezitatea
Sedentarismul
Ortostatismul prelungit
Poziția șezândă menținută timp îndelungat
Fumatul
Tromboza venoasă
Compresiunea venoasă extrinsecă (de exemplu, masă tumorală, sindromul May-Thurner)
Traumatismul vascular (prin fracturi, gloanțe, arme albe)
Disfuncția „pompei musculare“ a membrelor inferioare
Sindromul Klippel-Trenaunay
Sindromul Parkes-Weber

TABELUL 24. Principalele gene implicate în etiopatogenia BVC

Gena	Dezvoltarea vasculară și angiogeneza	Integritatea și funcția peretelui venos	Inflamația cronică
FOXC2 (*fork-head box protein C2*)	Da	Da	
VEGFA (*vascular endothelial growth factor A*)	Da	Da	
MMP9 (matrix *metalloproteinase 9*)		Da	Da
TIMP2 (*tissue inhibitor of metalloproteinase 2*)		Da	Da
HFE (*high iron* – Fe)*		Da	Da
PPP3R1 (*proteinphosphatase 3regulatory subunit 1*)	Da	Da	Da
PIEZO1 (*piezo type mechanosensitive ion channel component 1*)			
NFATC2 (*nuclear factor of activated T cells 2*)			
KCNH8 (*Potassium voltage-gated channel subfamily H member 8*)		Da	
COL2A1 (*collagen type 2 alpha 1 chain*)			Da
COL1A2 (*collagen type 1 alpha 2 chain*)		Da	
THBD (*thrombomodulin*)**		Da	
MTHFR** (*methylenetetrahydrofolate reductase*)		Da	

*Codează proteina regulatoare a homeostaziei fierului; **Mutațiile acestor gene sunt asociate cu creșterea riscului de tromboembolism venos[1,5,6].

membrului afectat. Ambele sindroame sunt entități rare, reprezentând cauze de BVC congenitală.

Factorii genetici implicați în apariția BVC sunt reprezentați de polimorfisme și mutații ale genelor cu rol în dezvoltarea vasculară și angiogeneză, în integritatea și funcția peretelui venos și în inflamația cronică.

Prezența factorilor de risc genetic are drept rezultat un perete venos anormal din punct de vedere structural și funcțional, predispus la dilatație, incompetență valvulară, inflamație cronică, formare de varice, insuficiență venoasă, ulcerații venoase, lipodermatoscleroză și sindrom posttrombotic (o cauză importantă de insuficiență venoasă cronică). Pe acest teren acționează factorii de risc dobândiți prezentați în Tabelul 23, determinând creșterea presiunii intravenoase, amplificând dilatația venoasă, incompetența valvulară, inflamația cronică la nivel vascular, cu formarea de varice, ulcerații venoase, modificări tegumentare, creșterea riscului de tromboză venoasă și sindrom posttrombotic. Între BVC și tromboza venoasă există o relație bidirecțională.

Un mecanism patogenic important în BVC este apariția mediului hipoxic la nivel venos. Este vorba, pe de o parte, de hipoxie endoluminală și la nivelul intimei venoase, secundară stagnării sângelului venos, și, pe de altă parte, de hipoxie la nivelul mediei și adventicei venoase, secundară compresiunii *vasa vasorum* ca urmare a dilatației venoase și presiunii intravenoase crescute. Consecința la nivel molecular este reprezentată de creșterea expresiei factorilor de transcripție induși de hipoxie (HIF-1a și HIF-2a), care determină creșterea transcripției genelor care codează proteine proinflamatoare, stimulând inflamația locală[1]. Mediul hipoxic influențează și celulele musculare netede, care suferă modificări structurale (își pierd forma fusiformă, se vacuolizează și se dezintegrează) și funcționale (migrează la nivel subintimal, au activitate fagocitară intensă, fagocitând fibre de colagen, elastină, dar și celule musculare netede, și cresc sinteza de colagen)[1,7].

Tabloul clinic

Tabloul clinic al BVC variază în funcție de severitate. Astfel, în stadiile inițiale ale bolii, semnele sunt reprezentate de telangiectazii, vene reticulare, vene varicoase, edeme perimaleolare, accentuate după ortostatism prelungit, iar în stadiile avansate, semnele și simptomele includ modificări cutanate (hiperpigmentare, dermatită de stază, lipodermatoscleroză), *corona phlebectatica*, ulcere venoase vindecate sau active, durere la nivelul membrelor inferioare, senzație de „picioare grele“, crampe musculare[1,8].

Există riscul de tromboză venoasă superficială și profundă, iar în stadiile avansate ale bolii, și riscul crescut de infecții cutanate, ambele fiind complicații severe ale pacientului cu BVC.

Hiperpigmentarea cutanată (hemosideroza) este întâlnită cel mai adesea în treimea distală a gambelor, însă poate afecta zone mai extinse. Este cauzată de depozitele de hemosiderină, care apar prin degradarea eritrocitelor extravazate de la nivelul capilarelor, ca urmare a hipertensiunii venoase și dilatării vasculare. Prezența fierului conferă aspectul ruginiu, galben-maroniu. În timp, culoarea se poate modifica, devenind maronie închisă sau chiar neagră[8,9].

Dermatita de stază se manifestă sub formă de plăci eritematoase, descuamate, eczematoase localizate cel mai adesea în zona gleznei. În formele acute poate fi însoțită de prurit, vezicule, cruste și fisuri[9].

Lipodermatoscleroza reprezintă un stadiu avansat al insuficienței venoase cronice, constând în paniculită fibrozantă. Se caracterizează prin tegumente indurate, îngroșate, rigide, hiperpigmentate. Forma „acută“ se manifestă prin eritem dureros, ce poate fi confundat cu celulita, dar care se ameliorează odată cu menținerea membrelor inferioare în poziție proclivă[8,9].

Corona phlebectatica apare ca un evantai de vene mici, dilatate, aflate pe fețele mediale sau laterale ale gleznei și piciorului, și reprezintă un semn timpuriu de boală venoasă avansată[8].

Investigații paraclinice

Ultrasonografia duplex este metoda de elecție pentru diagnosticul BVC. Cu ajutorul acestei metode poate fi obiectivat refluxul venos, prezența trombozei venoase, a fistulelor arterio-venoase, a pseudoanevrismelor etc.

Conform ghidului din 2023 al Societății de Chirurgie Vasculară, Forumului American al Venelor și al Societății Americane a Venelor și Limfaticelor privind managementul BVC, refluxul venos este definit ca o durată >500 ms a fluxului retrograd (refluxului) în venele truncale superficiale (vena safenă mare, vena safenă mică, vena safenă accesorie posterioară mare, vena safenă accesorie anterioară mare) și în venele tibiale, femurală profundă și perforante. O valoare minimă >1 s a fluxului retrograd este diagnostică pentru refluxul în venele femurală comună, femurală (superficială), poplitee. Nu există un diametru minim pentru a avea un reflux patologic[10].

Ultrasonografia duplex se recomandă a fi efectuată cu pacientul în ortostatism ori de câte ori este posibil. Se acceptă poziția șezândă sau Trendelenburg inversat dacă pacientul nu poate sta în picioare[10]. Pentru evaluarea refluxului se recomandă fie folosirea manevrei Valsalva, fie o augmentare pentru evaluarea venei femurale comune și a joncțiunii safeno-femurale și augmentarea distală fie prin compresiune manuală, fie prin dezumflarea manșetei (augmentare distală cu pompa de presiune automată), pentru evaluarea segmentelor mai distale. Refluxul superficial trebuie urmărit până la sursa sa, incluzând joncțiunile safene, venele truncale sau perforante, venele varicoase cu origine pelviană[10].

Se recomandă o examinare completă, care să includă imagini în scala gri, fără și cu compresiune, măsurarea velocităților folosind Doppler spectral, evidențierea refluxului la momentul inițial și la manevra Valsalva ori augmentare distală, măsurarea diametrului antero-posterior al venelor: pentru vena safenă mare la 1 cm distal de joncțiunea safeno-femurală, la nivelul coapsei proximale și la nivelul genunchiului, pentru vena safenă accesorie anterioară mare și vena safenă accesorie posterioară mare, la nivelul coapsei proximale, iar pentru vena safenă mică, la nivelul joncțiunii safeno-poplitee și gambei proximale[10].

Ultrasonografia duplex nu se recomandă uzual pacienților cu telangiectazii sau vene reticulare (stadiul CEAP C1), deoarece ar putea duce la ablații inutile ale venei safene. Fac excepție pacienții în stadiul CEAP C1 cu sângerări sau simptome severe (durere, senzație de arsură) ca urmare a telangiectaziilor sau a venelor reticulare moderate ori severe, cu scopul de a exclude incompetența venoasă. Rareori ablația venei safene este necesară în stadiul C1 al BVC fără sângerare[10].

În cazul pacienților simptomatici cu vene varicoase (CEAP C2), se recomandă examinarea sistemului venos profund, pentru a depista obstrucția infrainghinală și incompetența valvulară.

În cazul pacienților cu vene varicoase localizate suprapubian sau la nivelul peretelui abdominal și al pacienților cu semne de obstrucție venoasă înaltă (edem al coapsei, durere), se recomandă evaluarea ultrasonografică duplex sau prin alte metode imagistice pentru evidențierea unei obstrucții venoase ilio-femurale[10].

Pacienții cu BVC avansată (CEAP 3-6) trebuie evaluați prin ultrasonografie duplex[10].

Pacientele cu vene varicoase la nivel vulvar sau pe fața medială a coapsei nu au indicație de efectuare a ultrasonografiei duplex sau a altor studii imagistice dacă nu au simptome de boală venoasă pelviană[10].

Alte studii imagistice utile, dar mai costisitoare și mai greu accesibile, sunt venografia prin tomografie computerizată și venografia prin rezonanță magnetică. Acestea pot evidenția anomalii ale venei cave inferioare, malformații vasculare complexe, precum și alte cauze (intraabdominale) care duc la durere și edem al membrului inferior[1,11].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe criterii clinice (Tabelul 25) și paraclinice (de regulă, ultrasonografia duplex ce evidențiază refluxul venos, obstrucția venoasă sau patologii vasculare complexe).

De asemenea, este importantă anamneza detaliată a pacientului, cu identificarea istoricului familial de BVC, a patologiei asociate (de exemplu, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică etc.), a medicației administrate (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu), a antecedentelor personale fiziologice în cazul femeilor (de exemplu, numărul de nașteri)[1].

Clasificarea bolii

Clasificarea CEAP revizuită în 2020 este cea mai utilizată clasificare a BVC. Include criterii clinice (C) (Tabelul 25), etiologice (E) (Tabelul 26), anatomice (A) (Tabelul 27) și fiziopatologice (P) (Tabelul 28).

TABELUL 25. Clasificarea BVC în funcție de criteriul clinic (C)[8]

Criteriul clinic (C)	Descriere
C0	Fără semne vizibile sau palpabile de boală venoasă
C1	Telangiectazii sau vene reticulare
C2	Vene varicoase
C2r	Vene varicoase recurente
C3	Edem
C4	Modificări ale pielii și țesutului subcutanat secundare BVC
C4a	Hiperpigmentare sau eczemă
C4b	Lipodermatoscleroză sau *atrophie blanche*
C4c	*Corona phlebectatica*
C5	Vindecat
C6	Ulcer venos activ
C6r	Ulcer venos recurent activ

Fiecare clasă clinică este însoțită de indicele „s" (simptomatic) sau „a" (asimptomatic), în funcție de prezența/absența simptomelor asociate BVC

TABELUL 26. Clasificarea BVC în funcție de criteriul etiologic (E)[8]

Criteriul etiologic (E)	Descriere
Ep	Primară
Es	Secundară
Esi	Secundară – intravenoasă
Esp	Secundară – extravenoasă
Ec	Congenitală
En	Nicio cauză identificată

En se referă la absența identificării unei anomalii venoase. Termenul se suprapune peste *Ep*, care, de asemenea, include lipsa unei cauze identificate. En este o categorie de excludere și va fi folosit în absența Ep, Esi, Ese, Ec la pacienții cu semne și simptome compatibile cu BVC [8].

BVC primară este un proces rezultat în urma interacțiunii dintre factorii de mediu și un teren predispozant genetic, ce are drept consecință apariția hipertensiunii venoase, incompetența valvulelor venoase, dilatația și alterarea structurală și funcțională a peretelui venos[1,8]. Cel mai frecvent afectează venele safene.

BVC secundară intravenoasă apare în urma afectării intravasculare a peretelui venos și a valvulelor venoase, cea mai frecventă cauză fiind tromboza venoasă[1,8].

BVC secundară extravenoasă apare prin compresiune venoasă extrinsecă: mase tumorale, compresiune arterială (sindromul May-Thurner), fibroză retroperitoneală sau prin disfuncția pompei musculare a membrelor inferioare[1,8].

În categoria BVC secundare intră și BVC posttraumatică prin fracturi, dislocări, traumatisme vasculare prin înjunghiere, gloanțe etc[1,8].

Sindromul Klippel-Trenaunay și sindromul Parkes-Weber sunt cauze de BVC congenitală[1,8].

Pentru clasificarea severității clinice a BCV și pentru aprecierea răspunsului la tratament se recomandă folosirea scorului de severitate clinică revizuit (*Revised Venous Clinical Severity Score*) (Tabelul 29).

Pentru aprecierea severității clinice în cazul pacienților cu BVC în contextul sindromului posttrombotic, se recomandă folosirea scalei Villalta (Tabelul 30).

TABELUL 27. Clasificarea BVC în funcție de criteriul anatomic[8]

Criteriul anatomic (A)	Descriere
As (superficială)	Tel telangiectazie Ret vene reticulare GSVa vena safenă mare deasupra genunchiului GSVb vena safenă mare sub genunchi SSV vena safenă mică AASV vena safenă accesorie anterioară NSV vena non-safenă
Ad (profundă)	IVC vena cavă inferioară CIV vena iliacă comună IIV vena iliacă internă EIV vena iliacă externă PELV vene pelviene CFV vena femurală comună DFV vena femurală profundă FV vena femurală POPV vena poplitee TIBV vena tibială PRV vena peronieră ATV vena tibială anterioară PTV vena tibială posterioară MUSV vene musculare GAV vena gastrocnemiană SOV vena soleară
Ap (perforantă)	TPV vena perforantă a coapsei CPV vena perforantă a gambei
An	Nicio localizare anatomică venoasă identificată

TABELUL 28. Clasificarea BCV în funcție de criteriul fiziopatologic[8]

Criteriul fiziopatologic (P)	Descriere
Pr	Reflux
Po	Obstrucție
Pr,o	Reflux și obstrucție
Pn	Niciun mecanism fiziopatologic identificat

Diagnosticul diferențial

În cadrul diagnosticului diferențial vor fi luate în considerare alte cauze de edeme și modificări ale tegumentului, precum:

- Insuficiența cardiacă decompensată
- Ciroza hepatică decompensată vascular
- Sindromul nefrotic

TABELUL 29. Scorul de severitate clinică revizuit (rVCSS)[10,11]

Variabilă	Absentă (0)	Ușoară (1)	Moderată (2)	Severă (3)
Durere sau alt disconfort (de exemplu, senzație de arsură) probabil de cauză venoasă	Fără	Ocazional	Zilnic, interferând cu activitățile cotidiene, dar fără a le limita	Zilnic, limitând majoritatea activităților cotidiene
Vene varicoase	Fără	Puține, împrăștiate sau *corona phlebectatica*	Limitate la gambă sau la coapsă	Implică gamba și coapsa
Edem venos	Fără	Limitat la picior și gleznă	Extins peste gleznă, dar sub genunchi	Extins la genunchi sau deasupra lui
Pigmentarea pielii	Fără/ focală	Limitată la zona perimaleolară	Difuză, în 1/3 inferioară a gambei	Distribuție largă, peste 1/3 inferioară a gambei
Inflamație	Fără	Limitată la zona perimaleolară	Difuză, în 1/3 inferioară a gambei	Distribuție largă, peste 1/3 inferioară a gambei
Indurație	Fără	Limitată la zona perimaleolară	În 1/3 inferioară a gambei	Peste 1/3 inferioară a gambei
Ulcere active (număr)	Fără	1	2	>2
Durata ulcerului activ	Fără	<3 luni	>3 luni dar <1 an	>1 an
Dimensiunea ulcerului activ	Fără	D <2 cm	D 2-6 cm	D >6 cm
Folosirea terapiei compresive	Fără	Intermitent	În majoritatea zilelor	Complianță bună

TABELUL 30. Calcularea și interpretarea scorului Villalta[11]

Clinic	Fără	Ușoară	Moderată	Severă
Simptome				
Durere	0	1	2	3
Crampe	0	1	2	3
Senzație de greutate	0	1	2	3
Prurit	0	1	2	3
Parestezii	0	1	2	3
Semne				
Edeme	0	1	2	3
Indurație	0	1	2	3
Hiperpigmentare	0	1	2	3
Ectazii venoase	0	1	2	3
Eritem	0	1	2	3
Sensibilitate la nivelul gambei	0	1	2	3
Interpretarea severității sindromului posttrombotic				
Scorul Villalta	<5	5-9	10-14	>14 sau prezența ulcerelor venoase

- Mixedemul
- Reacțiile adverse medicamentoase în cazul tratamentului cu blocante ale canalelor de calciu, alfa-1 blocante, antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene etc.
- Alte cauze de hipoproteinemie: sindroame de malabsorbție, enteropatia exsudativă etc.
- Limfedemul
- Tromboza venoasă
- Chistul Baker complicat
- Ruptura musculară
- Formațiuni tumorale ale țesuturilor moi
- Erizipelul
- Dermatita alergică
- Sindromul de compartiment

Tratament

Tratamentul cuprinde schimbarea stilului de viață, terapia compresivă, tratamentul farmacologic, ablația endovenoasă termică/non-termică (scleroterapia), tratamentul chirurgical (ligatura și *stripping*), tratamentul intervențional (stentarea în cazul obstrucției simptomatice a fluxului venos ilio-femural) (Tabelul 31).

Ghidurile recomandă terapia compresivă doar pacienților simptomatici cu comorbidități ce impun tratamentul conservator, pacienților care preferă tratamentul conservator tratamentului endovenos ori chirurgical și celor aflați în prima săptămână după ablația termică endovenoasă cu sau fără flebectomie, cu scopul ameliorării durerii. Altfel, pacienților

TABELUL 31. Modalitățile terapeutice în BVC

Schimbarea stilului de viață[1,12]

1. **Controlul factorilor de risc:**
   - Scăderea în greutate în cazul pacienților supraponderali/obezi
   - Combaterea sedentarismului
   - Evitarea ortostatismului prelungit și a poziției șezânde timp îndelungat
   - Adoptarea dietei mediteraneene (efecte cardioprotectoare și antiinflamatoare)
2. **Măsuri menite să amelioreze simptomele și fluxul sangvin la nivelul membrelor inferioare:**
   - Ridicarea membrelor inferioare deasupra nivelului inimii timp de 30 de minute de 3-4 ori pe zi
   - Exerciții ale piciorului și gleznei de câteva ori pe zi, ridicarea în mod repetat a călcâielor de pe podea și stat pe vârfuri (pentru cei care stau mult timp în poziție șezândă)
   - Mersul pe jos

Terapia compresivă[1,10,12]

- **Ciorapi compresivi** – până la nivelul genunchiului, până la coapsă sau sub formă de pantaloni strâmți cu sau fără degete libere
- **Pompe cu compresiune pneumatică intermitentă** – în cazul pacienților cu obezitate morbidă sau cu edeme importante, la care ciorapii compresivi sunt mai puțin eficienți și mai greu de utilizat
- **Bandaje compresive** – în cazul pacienților cu ulcere venoase; acestea se aplică după toaletarea leziunilor cu soluții antiseptice, îndepărtarea țesuturilor devitalizate și aplicarea de creme cu efect antiseptic și de stimulare a reepitelizării; vor fi schimbate de personalul medical, o dată sau de două ori pe săptămână sau ori de câte ori se umezesc

Tratamentul farmacologic[1,10,12]

- Aspirina poate accelera vindecarea ulcerelor
- Antibioterapia se recomandă doar în cazul ulcerelor infectate sau al celulitei infecțioase
- Suplimentele alimentare precum extractul din semințe de castan sălbatic (300 mg × 2/zi), flavonoide micronizate (500 mg × 2/zi), extractul de *Ruscus*, hidroxietil-rutozidă, dobesilat de calciu, extractul de frunze de viță roșie, contribuie la ameliorarea edemelor, a durerii și favorizează vindecarea ulcerelor
- Sulodexida reduce intensitatea durerii, a crampelor, a edemelor și a inflamației[11]

Ablația endovenoasă[1,10–12]

- **Termică** – cu radiofrecvență sau laser în care vena rămâne pe loc, dar devine nefuncțională. Este indusă o leziune termică controlată, care are drept rezultat ocluzia trombotică a venei, urmată de fibrozare.
- **Non-termică** (scleroterapia) – prin injectarea unei substanțe chimice (de exemplu, polidocanol, spume sclerozante) sau a unui adeziv (de exemplu, cianoacrilat) sau a unei combinații de substanță chimică și un mic fir rotativ (ablația mecano-chimică), rezultatul fiind închiderea venei. Vena rămâne pe loc, dar devine nefuncțională.

Tratamentul chirurgical[1,10–12]

- Ligatura și *stripping*-ul venelor safene. Venele sunt excizate prin mici incizii.

Tratamentul intervențional[11,13,14]

- Constă în montarea de stenturi la nivelul venelor mari, pentru tratamentul obstrucției simptomatice a fluxului venos ilio-femural. Se efectuează împreună cu trombectomia pe cateter (dacă obstrucția este secundară trombozei) și tratament anticoagulant
- Indicațiile acestei proceduri nu sunt ferme, din cauza lipsei de dovezi

simptomatici cu vene varicoase și reflux în venele superficiale li se recomandă tratament endovenos/chirurgical[10,11].

Ablația endovenoasă este preferată tratamentului chirurgical, cu condiția să se efectueze în centre cu experiență și anatomia venoasă să permită această intervenție[10,1111].

Ablația endovenoasă termică și ligatura urmată de *stripping*-ul venei sunt preferate scleroterapiei cu spume fibrozante, deoarece aceasta din urmă are rate mai mari de recurență[10,11].

Evoluție. Complicații

În absența măsurilor terapeutice, BVC evoluează spre agravare, cu apariția ulcerelor venoase, care se vindecă cu dificultate și este posibil să recidiveze. Edemele, durerea, ulcerele varicoase, precum și aspectul estetic determină scăderea calității vieții, creșterea riscului de tulburare depresivă, precum și un impact socioeconomic negativ prin retragerea din mediul social, absenteism la locul de muncă și pensionarea înainte de limita de vârstă[2,3].

Printre complicațiile bolii se numără[10,11]:

- Sângerările venelor varicoase sau la nivelul ulcerelor venoase
- Infecții cutanate
- Tromboza venoasă superficială și profundă
- Celulita
- Rigidizarea articulației gleznei prin extinderea țesutului fibros subcutanat[15]
- Flexia plantară fixă prin scurtarea tendonului ahilian, ca urmare a procesului fibros[15]
- Periostita prin extinderea procesului inflamator cronic de la nivelul țesuturilor moi[15]

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul BVC este nefavorabil dacă nu sunt urmate recomandările privind modificarea stilului de viață și tratamentul specific, în funcție de particularitățile pacientului. De asemenea, apariția complicațiilor înrăutățește prognosticul, de aceea diagnosticul precoce al acestora și tratamentul adecvat sunt foarte importante pentru pacientul cu BVC.

Monitorizarea periodică pentru diagnosticarea corectă a progresiei bolii și a complicațiilor este esențială în managementul pacientului cu BVC.

DE REȚINUT

- Boala venoasă cronică are o prevalență ridicată în populație.
- BVC apare ca urmare a acțiunii factorilor de risc pe un teren genetic predispozant.
- Tabloul clinic variază în funcție de severitatea bolii: de la tel-angiectazii până la vene varicoase și ulcere venoase.
- Ultrasonografia duplex este metoda de elecție pentru diagnosticul BVC.
- Clasificarea CEAP revizuită în 2020 este cea mai utilizată clasificare a BVC.
- Tratamentul cuprinde schimbarea stilului de viață, terapia compresivă, tratamentul farmacologic, ablația endovenoasă termică/non-termică (scleroterapia), tratamentul chirurgical (ligatura și *stripping*), tratamentul intervențional (stentarea în cazul obstrucției simptomatice a fluxului venos ilio-femural).
- Printre complicațiile mai frecvente ale bolii se numără sângerări ale venelor varicoase sau la nivelul ulcerelor venoase, infecții cutanate, tromboză venoasă superficială și profundă.

Bibliografie

1. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. Understanding chronic venous disease: acritical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3239.
2. Salim S, Machin M, Patterson BO, et al. Global epidemiology of chronic venous disease. *Ann Surg.* 2021;274(6):971-976.
3. Lohr JM, Bush RL. Venous disease in women: Epidemiology, manifestations, and treatment. *J Vasc Surg.* 2013;57(4):37S-45S.
4. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology.* 2016;2016(1):413–418.
5. Costa D, Andreucci M, Ielapi N, et al. Molecular determinants of chronic venous disease: acomprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1928.
6. Bharath V, Kahn SR, Lazo-Langner A. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative and systematic review. *Blood.* 2014;124(8):1242–1250.
7. Wali MA, Eid RA. Smooth muscle changes in varicose veins: an ultrastructural study. *Journal of Smooth Muscle Research.* 2001;37(5,6):123–135.
8. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342–352.
9. Nickles M, Tsoukas M, Braniecki M, et al. Cutaneous hemosiderosis in chronic venous insufficiency: A review. *Osteopathic Family Physician.* 2022;14(3).
10. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023; doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011.
11. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2022;63(2):184–267.
12. Scovell S. Lower extremity chronic venous disease (Beyond the Basics). UptoDate 2023.
13. Villalba L, Vaddavalli VV, Tripathi RK. Iliac vein stenting and pregnancy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(6):1276–1284.
14. Black SA, Alvi A, Baker SJ, et al. Management of acute and chronic iliofemoral venous outflow obstruction: a multidisciplinary team consensus. *International Angiology.* 2020;39(1).
15. Nicholls SC. Sequelae of untreated venous insufficiency. *Semin Intervent Radiol.* 2005;22(03):162–168.

Capitolul 25
Bolile aortei și ale arterelor periferice

Mihaela Mocan, Mirela-Anca Stoia, Diana Costa

BOLILE AORTEI TORACICE ȘI ABDOMINALE

Sindroamele aortice cronice

Anevrismul de aortă

Definiție. Date epidemiologice

Anevrismul de aortă (AA) adevărat reprezintă o dilatare a aortei care implică toate straturile arteriale. Dilatarea trebuie să fie mai mare cu 50% față de diametrul standard pentru aceleași vârstă, sex și suprafață corporală, sau mai mare cu 50% față de diametrul aortei adiacente normale. În funcție de formă, ele se împart în anevrisme saciforme (dilatare excentrică și colet mai îngust) și anevrisme fusiforme (dilatare circumferențială). Pseudoanevrismul aortei apare atunci când straturile aortei sunt rupte și se formează o colecție de sânge blocată de țesutul conjunctiv exterior[1] (Fig. 1).

AA se împart topografic în AA toracice (AAT) și AA abdominale (AAA). Totuși, ele nu trebuie văzute ca entități complet distincte, deoarece pot exista în tandem ca leziuni la nivelul aortei toracice și abdominale. La circa 20-30% dintre pacienții cu AAA se descoperă și AAT (cu sau fără implicarea valvei aortice), iar în aproximativ 14% din cazuri pot fi prezente și anevrisme ale arterelor periferice (iliace, poplitee etc.). Tocmai de aceea este indicat ca, odată descoperit un AA, să se evalueze întreaga aortă, iar în cazul AAA să fie evaluate și vasele periferice (Fig. 2).[1]

Din punct de vedere epidemiologic, având în vedere că anevrismele aortei sunt cel mai adesea silențioase, incidența și prevalența bolii sunt dificil de apreciat. Totuși, unele studii estimează că prevalența AAT este între 0,16 și 0,34%[3,4], iar incidența este de 5,6-10,4 cazuri/100 000 pacienți/an[5]. Prevalența AAA este estimată a fi mult mai mare, de aproximativ 4,8% (6% la bărbați și 1,6% la femei)[6].

Pacienții cu AA prezintă un risc cardiovascular mult crescut față de populația generală, din cauza factorilor comuni de risc, cum ar fi fumatul,

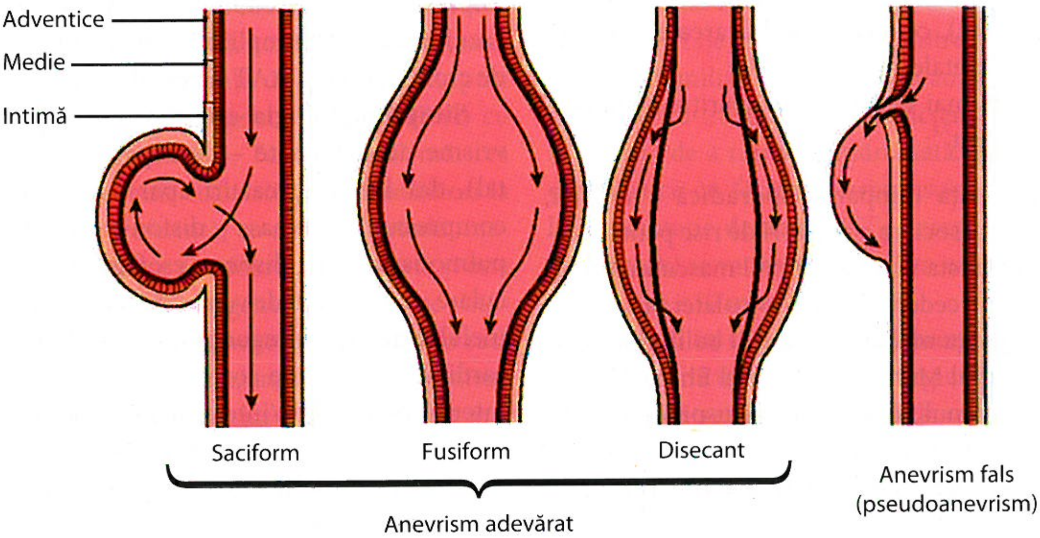


FIGURA 1. Tipuri de anevrisme

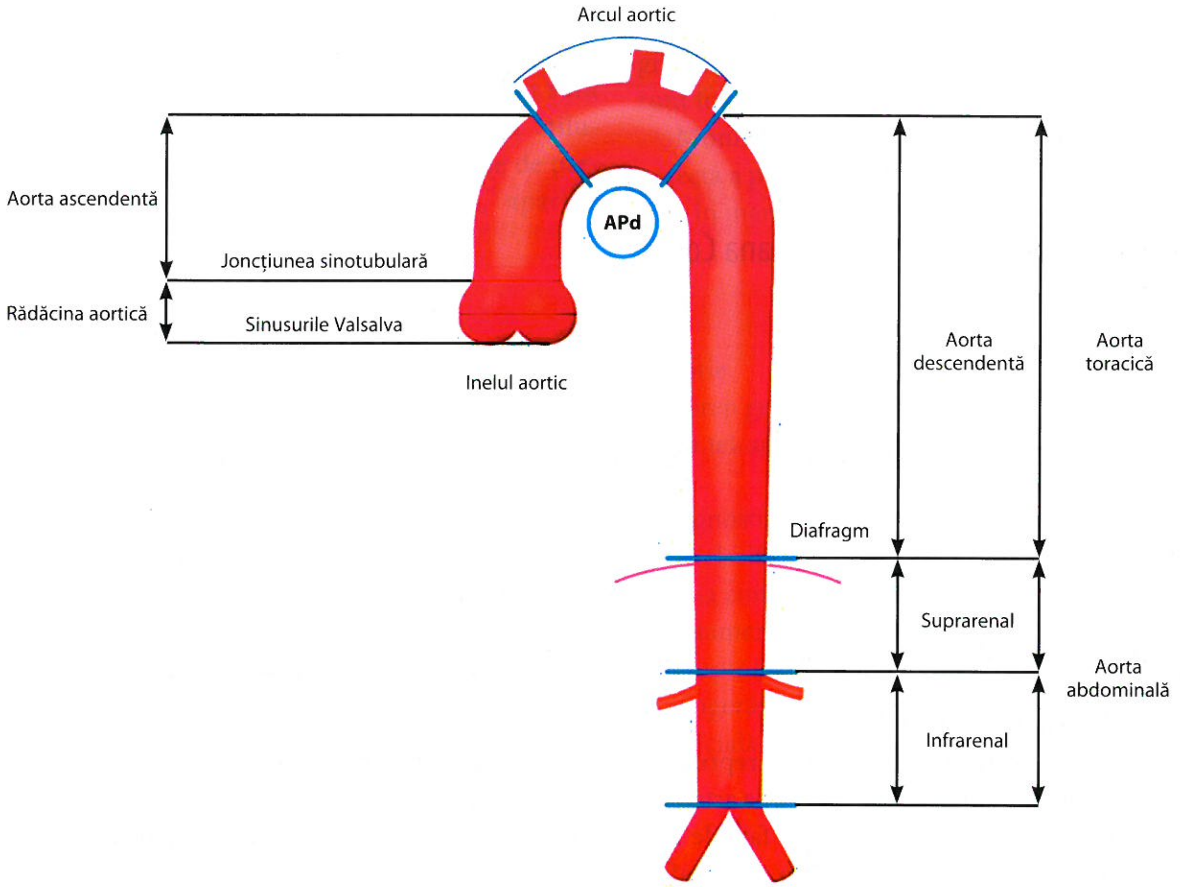


FIGURA 2. Segmentele aortei ascendente și descendente (APd – artera pulmonară dreaptă)[4]

hipertensiunea arterială (HTA), ateroscleroza și procesul inflamator subiacent. De aceea, mortalitatea de cauză cardiovasculară depășește cu mult mortalitatea cauzată, în mod izolat, de patologia aortei.[1]

Etiopatogenia

AA sunt cauzate de boli care modifică structura peretelui aortic, în special stratul de rezistență, și anume tunica medie. Apare degradarea sau sinteza anormală a componentelor acesteia: celule musculare netede, elastină, colagen și alte proteine structurale (fibrilină, laminină, glicozaminoglicani, proteoglicani, fibronectină), ce duc la modificarea elasticității și rezistenței parietale[7,8].

Cauzele cele mai frecvente de apariție a anevrismelor aortice sunt[7,8]:

- Degenerescența idiopatică/sporadică a mediei, care apare în asociere cu factori de risc pentru ateroscleroză: vârsta înaintată, sexul masculin, fumatul, HTA, antecedentele heredo-colaterale.
- Degenerescența mediei din cadrul bolilor de colagen: sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos tip IV, sindromul Loeys Dietz, bicuspidia aortică.
- AA din cadrul bolilor inflamatorii/autoimune cu afectare vasculară (cu aortită): arterita Takayasu, arterita cu celule gigante, boala Behçet, lupusul eritematos sistemic, bolile reumatoide (poliartrita reumatoidă, sarcoidoza etc.), periaortitele etc.[9]
- AA post-infecții cronice: sifilis (90% la nivelul aortei ascendente sau al crosei), tuberculoză (distrugerea granulomatoasă a tunicii medii de la nivelul aortei toracice), alte bacterii și fungi (hemoculturi în general pozitive).
- AA asociate leziunilor peretelui aortic: ateroscleroză avansată, disecție cronică de aortă sau traumatism aortic.

a) Anevrismele aortei toracice (AAT)

După localizare, anevrismele de aortă toracică se împart în: AAT ascendentă (numită anuloectazie, în cazul în care este implicat și inelul aortic), anevrism de crosă aortică și AAT descendentă.

Simptomatologia este absentă în general (anevrisme necomplicate – descoperite adesea incidental), dar în unele cazuri apar complicații precum compresiuni (nervoase – disfonie; traheale – stridor; pulmonare – tuse, dispnee; esofagiene – disfagie; vasculare – sindromul de venă cavă superioară), dilatarea inelului aortic cu regurgitare aortică și insuficiență cardiacă, disecție de aortă (cel mai adesea cu durere intensă precordială/interscapulovertebrală, cu debut brusc și caracter migrator) sau ruptură aortică (blocată sau liberă cu hemoragie masivă și deces).[7]

În cazul pacienților cu sindrom Marfan, se cunoaște că aceștia prezintă un risc mai crescut de patologii aortice, motiv pentru care este indicat screeningul AA.

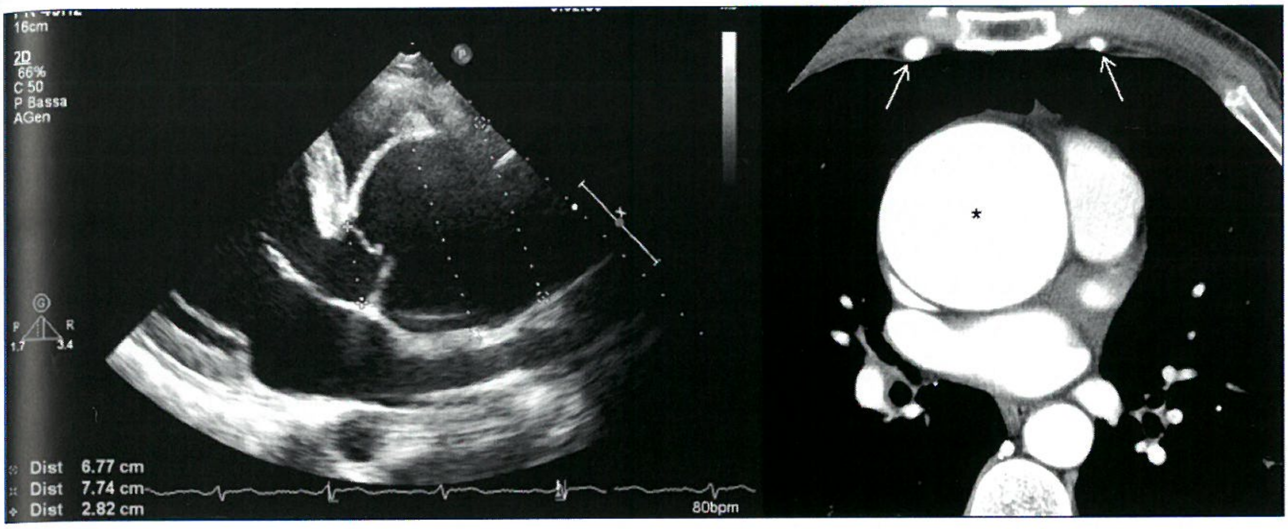


FIGURA 3. a) Ecografie transtoracică (ETT), fereastră parasternală, ax lung) arată anevrism gigantic de aortă toracică ascendentă, cu dilatarea inelului aortic (28 mm), a sinusului Valsalva (77 mm) și a joncțiunii sino-tubulare (67 mm); b) angio-CT, secțiune transversală cu anevrism aortic mare (în centrul imaginii, marcat cu *).

TABELUL 1. Metodele imagistice de diagnostic al AA și zonele cel mai bine vizualizate

Investigație imagistică	Zonele pe care le vizualizează
Ecografie transtoracică (ETT)	Sinusurile Valsalva, aorta ascendentă proximală, crosa aortică, aorta descendentă proximală
ETE (transesofagiană)	Majoritatea aortei toracice
CT cu substanță de contrast (angio-CT)	Aorta și ramurile sale în detaliu Se recomandă realizarea reconstrucțiilor 3D (angio-CT sau angio-IRM) pentru măsurarea mai exactă a diametrului aortic, mai ales în cazul aortei cu tortuozități
IRM cu substanță de contrast (angio-IRM)	

Acești pacienți prezintă preponderent afectarea la nivelul sinusurilor Valsalva, pe când pacienții cu bicuspidie aortică prezintă trei localizări mai frecvent afectate: sinusul Valsalva, joncțiunea sino-tubulară și aorta ascendentă supracoronariană.[1]

Diagnostic

Se poate suspiciona prezența unui AAT prin obiectivarea pe radiografia toracică a mediastinului lărgit, arcului aortic proeminent sau deplasării laterale a traheei. Totuși, diagnosticul de certitudine este stabilit prin ecocardiografie transtoracică (ETT), ecografie transesofagiană (ETE), tomografie computerizată (angio-CT) cu substanță de contrast, sau prin imagistică cu rezonanță magnetică (angio-IRM) cu substanță de contrast (Fig. 3, Tabelul 1). Urmărirea evoluției în timp trebuie realizată prin măsurători la același nivel și, de preferință, cu aceeași metodă imagistică[2]. Rata de creștere este foarte importantă și este influențată de factorii de risc genetici sau de alte patologii asociate. Pacienții cu sindrom Marfan au o rată a creșterii AAT de 0,5-1 mm/an, în timp ce pacienții cu sindromul Loeys-Dietz au o creștere mult mai mare, de 10 mm/an.[1]

Tratament

AAT se tratează în general chirurgical, însă în cazul localizării la nivelul crosei aortice și al aortei toracice descendente există și opțiunea de tratament endovascular.

Indicația de tratament se stabilește în funcție de diametrul maxim al anevrismului și localizarea acestuia.

În cazul AAT localizat la nivelul aortei ascendente se indică tratamentul chirurgical la diametre ≥55 mm[1]. Totuși, la pacienții cu un risc mai crescut de complicații, limita este mai joasă. Pacienții cu sindromul Marfan necesită tratament de la o dimensiune a anevrismului de 50 mm în cazul în care nu prezintă alți factori de risc, respectiv de la 45 mm, dacă prezintă factori de risc asociați. Dintre aceștia, amintim istoricul familial de disecție de aortă, creșterea diametrului cu ≥3 mm/an, insuficiența aortică severă și dorința de a rămâne însărcinată. În cazul bicuspidiei aortice cu factori de risc asociați (istoric familial, coarctație de aortă, HTA, creșterea diametrului ≥3 mm/an) se va interveni de la o valoare a diametrului maxim ≥50 mm.

În cazul în care pacientul prezintă o valvulopatie ce necesită intervenție chirurgicală, se poate lua în considerare tratamentul AA de la o valoare ≥45 mm.

Este important de reținut că aceste valori nu se aplică și la persoanele foarte scunde, cu suprafață corporală redusă. Pentru acestea se va indexa diametrul aortei la suprafața corporală și se va folosi valoarea de 27,5 mm/m^2 drept valoare-prag.

TABELUL 2. Tipul intervenției de reparare aortică, în funcție de localizarea anevrismului

Localizarea anevrismului	Patologii asociate	Mărimea AA de la care se indică intervenția	Tipul intervenției
Aorta ascendentă	Fără elastopatii	≥55 mm	Chirurgical
	Sindromul Marfan – fără factori de risc	≥50 mm	
	Sindromul Marfan – cu factori de risc	≥45 mm	
	Bicuspidie aortică – cu factori de risc	≥50 mm	
Crosa aortică	Fără alte localizări ale anevrismului	≥55 mm	Chirurgical
Aorta descendentă	Fără elastopatii	≥55 mm	TEVAR
		≥ 60 mm	Chirurgical (când TEVAR nu este o opțiune)
	Cu elastopatii	Se pot lua în considerare valori mai scăzute	Chirurgical

TEVAR, reparare endovasculară a aortei toracice.

Anevrismul de **crosă aortică** este dificil de tratat, având în vedere că de la acest nivel emerg vasele ce irigă extremitatea cefalică și membrele superioare, iar riscul de AVC și mortalitatea sunt mult mai crescute. Tratamentul chirurgical este indicat la pacienții cu diametrul maxim al anevrismului ≥55 mm și la cei la care AA produce semne sau simptome de compresiune. În cazuri selectate se poate utiliza transpoziția de vase ale crosei sau tratamentul endovascular.

În ceea ce privește **AAT descendentă**, tratamentul de elecție este cel de reparare aortică endovasculară cu stent-grefă (TEVAR) și se indică la un diametru ≥55 mm. S-a dovedit că mortalitatea pe termen scurt este mai scăzută la tratamentul endovascular comparativ cu intervenția chirurgicală, însă mortalitatea pe termen mediu nu diferă între cele două tehnici. La pacienții cu contraindicație de TEVAR, AA se va trata chirurgical, la valori ≥60 mm. În cazul pacienților cu elastopatii, tratamentul de elecție este totuși cel chirurgical (în cazul sindromului Marfan se intervine la valori ale diametrului mai mici), TEVAR fiind utilizat doar în cazurile în care intervenția de reparare aortică este necesară de urgență.

b) Anevrismele aortei abdominale (AAA)

Definiție și factori de risc[1,2]

AAA reprezintă dilatarea aortei abdominale la un diametru ≥30 mm (chiar mai mic la femei sau la populația asiatică). Acestea sunt în majoritatea cazurilor localizate infrarenal, iar etiologia este cel mai frecvent degenerativă sau aterosclerotică. AAA sunt descoperite în general incidental, la examinări imagistice abdominale, însă pot fi și simptomatice, producând durere abdominală sau lombară. Acestea apar mai frecvent la pacienții cu istoric familial de AAA, de sex masculin, cu vârstă înaintată și cu prezența factorilor de risc cardiovascular precum HTA, dislipidemie, fumat și boală ateromatoasă. Totodată, la pacienții normoponderali și cu dimensiuni anevrismale mari, AAA se poate palpa la nivel abdominal ca o masă pulsatilă.

În caz de complicații precum ruptura anevrismală (blocată sau cu hemoragie liberă), simptomatologia este reprezentată de dureri marcate abdominale sau lombare, scăderea tensiunii arteriale sau masă abdominală pulsatilă (ruptura blocată).

Viteza de creștere a AA este mai marcată la fumători și la cei cu un diametru mai mare. Riscul de ruptură anevrismală este mai crescut la femei, acestea prezentând un eveniment acut la diametre cu 10 mm mai mici decât bărbații.

Diagnostic[1,2]

Ecografia abdominală poate detecta AAA cu acuratețe destul de mare, fiind preferată ca metodă de screening (și pentru monitorizarea în timp a anevrismelor de dimensiuni reduse). Totuși, angio-CT și angio-IRM au devenit în ultima perioadă standardul de aur de diagnostic al AAA, lăsând în urmă aortografia (procedură invazivă, cu necesar crescut de radiații și cu erori în aprecierea dimensiunilor anevrismului). Angio-CT și angio-IRM caracterizează mai bine relația cu vasele emergente (renale, viscerale și iliace). Avantajul CT este că pune în evidență calcificările arteriale, pe când cel al IRM este că nu folosește radiații. Înainte de procedurile endovasculare este utilă reconstrucția 3D, pentru descrierea anatomică mai fidelă și realizarea unui plan intervențional individualizat. Este recomandat screeningul patologiei la pacienții cu istoric familial de AAA, la bărbații >65 de ani și la fumători, demonstrându-se o scădere marcată a mortalității pe termen lung, datorată complicațiilor anevrismului. Acest lucru se poate realiza și în cadrul examinării ecocardiografice transtoracice, utilizând același transductor pentru vizualizarea aortei abdominale (Fig. 4).

Este foarte important ca înaintea intervențiilor de reparare să se descrie atât diametrul, lungimea,

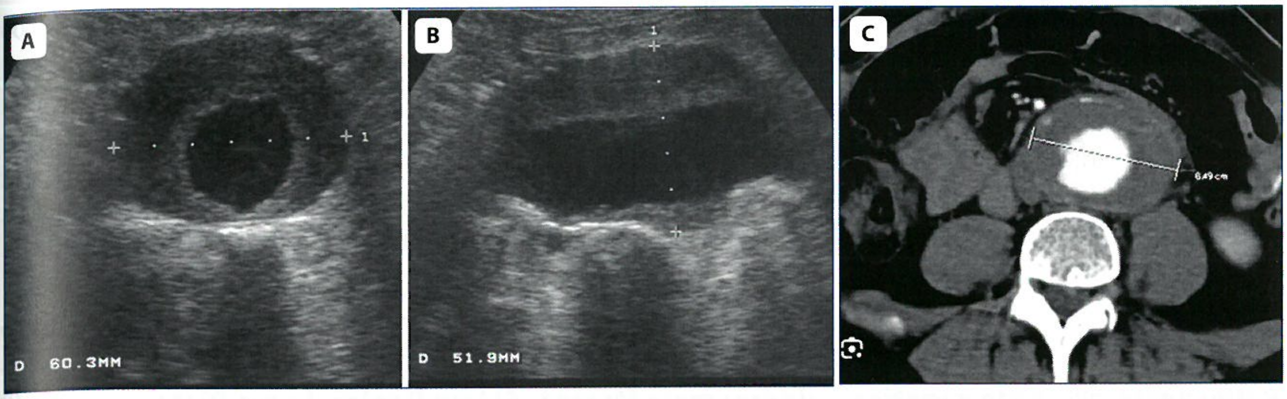


FIGURA 4. Ecografie abdominală care demonstrează prezența unui anevrism aortic mare în secțiune transversală (A) și în ax longitudinal (B), parțial trombozat parietal, confirmat și prin angio-CT (C).

tortuozitatea anevrismului, raportul cu artera renală, cât și distanța până la artera renală și artera iliacă comună.

Tratament[1]

În cazul AAA, diametrul de la care este indicată intervenția de reparare (chirurgicală sau endovasculară) este ≥55 mm, putându-se lua în considerare valori mai scăzute în cazul femeilor (având în vedere riscul de ruptură la dimensiuni mai mici). Intervenția este totodată indicată și la pacienții simptomatici, sau la cei cu o creștere a dimensiunilor anevrismale cu >10 mm/an.

În cazul intervenției chirurgicale, mortalitatea este în jur de 5-6 % și depinde de starea individuală a pacientului și de prezența patologiilor cardiace, a comorbidităților pulmonare sau renale. Mortalitatea pe termen scurt în cazul tratamentului endovascular este mult mai redusă (de aproximativ 1-2%), iar pacienții prezintă o recuperare mult mai rapidă postintervențională. Totuși, tratamentul endovascular are riscul de creștere în timp a volumului sacului anevrismal și de rupere a acestuia, motiv pentru care mortalitatea la 3 ani ajunge să fie similară în cele două opțiuni de tratament. Totodată, riscul de reintervenție este mult mai mare în cazul tratamentului endovascular.

În cazul reparării endovasculare, este indicată monitorizarea imagistică regulată pentru evidențierea precoce a complicațiilor, precum scurgerile, migrarea sau ruptura stentului, respectiv creșterea în volum a sacului anevrismal. Există cazuri în care repararea endovasculară este contraindicată (de exemplu, anatomie tortuoasă sau care implică arterele renale).

În cazul pacienților care prezintă totuși o dilatare anevrismală, dar dimensiunile sunt <55 mm, se indică monitorizarea regulată a creșterii diametrului aortic. Așadar, pentru un diametru de 26-29 mm, dimensiunea aortei se va monitoriza la 4 ani, pentru 30-39 mm, la 3 ani, pentru 40-44 mm, la 2 ani și pentru 45-54 mm, anual.

Pe lângă monitorizare, este foarte important managementul terapeutic și controlul factorilor de risc cardiovascular (pacienții cu AA având o mortalitate de cauză cardiovasculară mult mai crescută față de populația generală) și a factorilor de risc pentru creșterea anevrismală.

Este indicată sistarea fumatului, acesta fiind asociat cu o rată mare de creștere a anevrismului și cu un prognostic mai nefavorabil. Totodată, la pacienții cu HTA și AAA, beta-blocantele sunt considerate medicamente de primă linie. Chiar dacă studiile sunt contradictorii în ceea ce privește utilizarea statinelor și a inhibitorilor de enzimă de conversie (IECA) sau a blocantelor de receptori de angiotensină (BRA) pentru reducerea creșterii anevrismale, ele ar trebui utilizate pentru reducerea riscului cardiovascular. Totodată, aspirina este indicată la pacienții cu AAA, dacă aceștia prezintă și o altă indicație pentru utilizare.

Bibliografie

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2014;35:2902-2910.
2. Libby P, Bonow R, Mann D, et al. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 12th ed. Philadelphia. Elsevier. 2021
3. Itani Y, Watanabe S, Masuda Y, et al. Measurement of aortic diameters and detection of asymptomatic aortic aneurysms in a mass screening program using a mobile helical computed tomography unit. *Heart Vessels.* 2002;16(2):42-5.
4. Kälsch H, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *Int J Cardiol.* 2013;163(1):72-8

5. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*. 1982;92(6):1103-8
6. Li X, Zhao G, Zhang J, et al. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population--a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e8126
7. Ginghina C, Vinereanu D, Popescu B, et al. Manual de cardiologie. București. Editura Medicală. 2020
8. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. HARRISON. Medicina cardiovasculară. București. Editura ALL. 2013.
9. Tyagi S, Safal S, Tyagi D. Aortitis and aortic aneurysm in systemic vasculitis. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;35:47-56

Bolile aorto-arteriale genetice – sindroamele Marfan, Ehlers-Danlos, Loeys-Dietz

Bolile genetice care afectează aorta sunt în general patologii cu transmitere autozomal dominantă. Totuși, există și cazuri de penetranță incompletă, ducând la grade diferite de afectare, în contextul aceleiași gene. Aceste boli se împart în sindromice și non-sindromice, în funcție de prezența sau absența altor semne și simptome de afectare sistemică[1,3].

Dintre aceste boli, sindroamele Marfan, Ehlers-Danlos și Loeys-Dietz sunt unele dintre cele mai importante patologii care duc la anevrisme, disecții, ruptură aortică sau chiar deces.

a) Sindromul Marfan

Sindromul Marfan este cea mai frecventă patologie ereditară a țesutului conjunctiv. Acesta este transmis autozomal dominant și afectează gena fibrilinei 1 (FBN1), o genă necesară producerii corecte a microfibrilelor.[1,2]

Chiar dacă principala caracteristică a sindromului Marfan este afectarea aortică, cu dilatare și disecție, acesta este mai frecvent suspicionat prin elementele extravasculare.

Diagnosticul de sindrom Marfan se stabilește conform criteriilor Ghent, care utilizează în principal scorul Z (ce arată gradul de dilatare aortică), dislocația cristalinului, un scor de afectare sistemică și istoricul familial de sindrom Marfan (Tabelul 3).[4]

Ecocardiografia transtoracică este utilă în măsurarea diametrului aortei (în diastolă) și trebuie realizată la nivelul inelului aortic, a sinusurilor Valsalva, a joncțiunii sino-tubulare, a aortei ascendente distale, a crosei aortice și a aortei descendente toracice. Totuși, sunt indicate realizarea angiografiei prin tomografie computerizată (**angio-CT**) sau prin rezonanță magnetică (**angio-IRM**) cu substanță de contrast, de la nivelul capului până la pelvis, pentru caracterizarea întregii aorte și a vaselor emergente.[1,2]

Din punct de vedere cardiovascular, sindromul Marfan se poate asocia și cu valvulopatii aortice, mitrale sau tricuspidiene (prolaps valvular). Prolapsul de valvă mitrală (PVM) asociat sindromului Marfan poate apărea la vârstă mai tânără și progresia poate fi mai accelerată decât în PVM idiopatică, necesitând mai curând tratament chirurgical. De asemenea, pacienții au risc de aritmii ventriculare și tulburări de conducere (chiar și moarte subită cardiacă), motiv pentru care este recomandată monitorizarea Holter ECG/24 de ore.[1,2]

Profilactic, pentru încetinirea ritmului de progresie a dilatării aortice și, respectiv, a tensiunii parietale (dar fără implicare privind riscul de disecție), se indică administrarea beta-blocantelor (sau a blocantelor de receptori de angiotensină, dacă beta-blocantele nu sunt suportate). Totodată se indică un control tensional foarte strict, cu menținerea valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS) sub 130 mm Hg.

După cum s-a menționat în **tratamentul** anevrismului aortic, pacienții cu sindrom Marfan au indicație de reparare aortică la valori mai mici ale diametrului aortic decât populația generală (la care ≥55 mm se

TABELUL 3. Criteriile de diagnostic pentru sindromul Marfan[4]

Prezența istoricului familial	Caracteristici suplimentare necesare pentru diagnostic
Cu istoric familial de sindrom Marfan	Scorul Z de dilatare a rădăcinii aortice: • ≥3 la pacienții sub 20 de ani sau • ≥2 la pacienții peste 20 de ani
	Dislocare de cristalin
	Scor sistemic ≥7
Fără istoric familial de sindrom Marfan	Scorul Z de dilatare a rădăcinii aortice ≥2 și una dintre: • Dislocare de cristalin • Scorul sistemic ≥7 • Mutație FBN1 prezentă
	Dislocare de cristalin și mutația FBN1 prezentă

consideră valoare-prag pentru intervenție). Datorită faptului că sindromul Marfan afectează în general aorta ascendentă, pentru anevrismele din această zonă există valori prestabilite de la care trebuie realizată intervenția, și anume la diametre ≥50 mm pentru cei fără factori de risc, respectiv ≥45 mm pentru cei cu factori de risc asociați.[1,2,3]

La pacienții cu sindrom Marfan, intervenția de elecție este cea chirurgicală. În dilatările de rădăcină aortică în care valva aortică este indemnă, cel mai des utilizată este procedura David, prin care se înlocuiește segmentul aortic dilatat cu o grefă de dacron și se reimplantează arterele coronare. Dacă valva aortică este afectată sever, aceasta se va înlocui în același timp operator cu o valvă mecanică (cel mai adesea), pacientul necesitând ulterior anticoagulare pe viață.[1,2]

Odată diagnosticată boala, pacienților li se recomandă evitarea eforturilor marcate, a sporturilor cu mișcări izometrice sau a celor de contact.[4]

Cuplurilor care își doresc copii li se recomandă planificarea familială, având în vedere șansa de transmitere a bolii de 50%, dacă mama sau tatăl prezintă acest sindrom. Totodată, femeile cu sindrom Marfan care doresc să rămână însărcinate trebuie mai întâi să efectueze un consult cardiologic, pentru evaluarea riscurilor din timpul sarcinii. La diametre ale aortei <40 mm se ia în calcul sigură o sarcină, în schimb dimensiunile >45 mm necesită întâi reparare chirurgicală.[4] Este obligatorie testarea rudelor de gradul I ale pacienților cu sindrom Marfan la care s-a identificat o genă patogenă.[4]

b) Sindromul Ehlers-Danlos de tip IV/vascular (SEDv)

SEDv este o patologie autozomal dominantă care afectează formarea procolagenului tip III (gena *COL3A1* sau rareori *COL1A1*). Prevalența bolii este de 1 caz la 100 000-200 000 de locuitori și se caracterizează prin fragilitate arterială (vasele medii și mari), cu formarea de anevrisme, disecție (chiar și fără dilatare arterială) sau ruptură de aortă, fragilitate de organ cu risc de ruptură, echimoze și risc de pneumotorax. În jur de 50% dintre pacienți mor până la vârsta de 48 de ani prin complicații vasculare sau ruptură de colon ori de uter.[5]

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin identificarea genei mutante COL3A1 sau COL1A1, dar criteriile majore de suspiciune ale SEDv sunt:[5]

- Prezența istoricului familial de SEDv, cu mutație genetică confirmată
- Ruptura arterială la vârstă tânără
- Perforația colonului sigmoid, fără boală diverticulară sau patologii intestinale cunoscute
- Ruptura uterină în trimestrul III la o pacientă fără operație cezariană în antecedente
- Prezența fistulei între artera carotidă și sinusul cavernos, în absența unui context traumatic.

Evaluarea afectării vasculare se face prin tehnici imagistice noninvazive, precum CT sau IRM cu substanță de contrast. Totuși, intervențiile chirurgicale nu sunt indicate decât în cazurile de complicații potențial fatale, deoarece acești pacienți prezintă un risc operator foarte crescut, prin prezența fragilității tisulare, a vindecării întârziate și a diatezei hemoragice.[1]

c) Sindromul Loeys-Dietz (SLD)

SLD are o transmitere autozomal dominantă și se caracterizează prin triada: afectare arterială de tip anevrisme și tortuozități, hipertelorism și uvulă bifidă sau lărgită. Mutația genetică în cazul acestui sindrom este cel mai adesea la nivelul genelor *TGFBR1* sau *TGFBR2*, care codează proteinele receptorilor TGF-beta tip I și tip II.[6]

Fiind o boală a țesutului conjunctiv, afectarea sindromică apare în diverse sisteme și organe, precum cardiovascular, osteo-muscular, gastrointestinal, ocular, tegumentar etc. Severitatea caracteristicilor clinice, precum aspectul cranio-facial (craniosinostoza, palatoschizisul, retrognația, hipoplazia malară etc.) sunt asociate cu severitatea afectării aortice. Din punct de vedere cardiac, SLD se poate asocia cu defecte congenitale, precum bicuspidia aortică, defectul de sept atrial și ventricular și canalul arterial patent. În cazul afectării aortice, în general, localizarea cea mai frecventă a anevrismelor este rădăcina aortică, deși acestea pot apărea la orice nivel, chiar și în ramurile aortei.[6]

Diagnosticul de certitudine este stabilit prin teste genetice. Totuși, dacă există suspiciune clinică, se va realiza o ecocardiografie transtoracică (pentru evaluarea aortei toracice și a posibilelor defecte cardiace) și o angiografie prin IRM sau CT cu substanță de contrast (preferabil de la nivelul capului până la pelvis), atât pentru evaluarea prezenței anevrismelor în restul arterelor, cât și pentru evaluarea tortuozității arteriale (în special la nivelul gâtului). Tortuozitatea arterei vertebrale este considerată un marker de prognostic cardiovascular nefavorabil în bolile de țesut conjunctiv.[6]

Profilaxia creșterii anevrismale se realizează cu medicamente care scad stresul parietal, iar studiile pe animale au demonstrat un beneficiu al blocantelor de receptori de angiotensină (BRA); totodată, beta-blocantele sunt și ele folosite în această patologie. În elastopatii trebuie avut în vedere controlul tensional strict pe tot parcursul zilei. Tratamentul trebuie continuat și după intervențiile de reparare aortică.[1]

Ca **tratament** al anevrismelor se recomandă intervenția chirurgicală. Pentru dilatarea rădăcinii aortice s-a propus intervenția chirurgicală (înlocuirea de rădăcină aortică) la un diametru ≥42 mm. În comparație cu pacienții cu SEDv, aceștia nu prezintă în general fragilitate vasculară sau tisulară, iar prognosticul intervenției este bun.[1]

Monitorizarea pacienților cu SLD se realizează prin ecocardiografie anuală și investigații angiografice CT sau IRM cu substanță de contrast de la cap până la pelvis la 2 ani ori mai repede în cazul anevrismelor mari sau al creșterilor mai rapide ale acestora.[1]

Ca recomandări suplimentare, este indicat efortul fizic aerob cu moderație (jogging, înot, mersul cu bicicleta, drumeția etc), dar sunt contraindicate sporturile competitive, de contact și efortul fizic marcat. Totodată, pacienții cu SLD sunt predispuși la alergii de mediu și alimentare, motiv pentru care, în cazul prezenței simptomatologiei, ar trebui să consulte un medic specialist alergolog.[1,6]

Bibliografie

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2014;35:2902-2910
2. Baumgartner H, De Baker J, Babu-Narayan S, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur. Heart J.* 2021;42:605-607
3. Ginghina C, Vinereanu D, Popescu B, et al. Manual de cardiologie. București. Editura Medicală. 2020
4. https://marfan.org/dx/rules/
5. https://www.ehlers-danlos.com/eds-types/
6. https://www.loeysdietz.org/en/medical-information/#characteristics

Sindroamele aortice acute

Sindroamele aortice acute sunt reprezentate de afecțiuni ale aortei, caracterizate de prezența unei leziuni ce permite pătrunderea sângelui în/prin peretele vasului. Între acestea se numără disecția de aortă, hematomul intramural, ulcerul aortic penetrant, ruptura aortică, pseudoanevrismul aortic și leziunea aortică posttraumatică. În mare parte, tabloul clinic se aseamănă între aceste entități, iar ele trebuie tratate ca urgențe medico-chirurgicale, deoarece câteodată, dacă nu sunt tratate prompt, pot conduce la moarte iminentă.[1]

Disecția acută de aortă

Definiție

Disecția de aortă (DA) reprezintă o leziune la nivelul intimei aortei (denumită poartă de intrare), asociată cu clivajul mediei între stratul intern și cel extern, cu propagare longitudinală și formarea unui lumen adevărat și a unuia fals, cu fluxuri paralele. Leziunea poate avansa atât proximal, cât și distal de poarta de intrare și poate implica ramurile aortice, conducând la complicații.[1,2]

Există două moduri de formare a DA, și anume apariția inițială a rupturii intimale, continuând cu clivarea mediei, respectiv apariția întâi a unei hemoragii sau a unui hematom intramural, cu ruptura ulterioară a intimei și avansarea leziunii (aproximativ 16% din cei cu hematom intramural avansează la DA, iar aceștia sunt în general mai în vârstă și prezintă anevrism aortic preexistent).[1,2]

În ceea ce privește clasificarea DA, este important să le împărțim în funcție de extensie și localizare și, totodată, de criteriul temporal, acestea având impact asupra tipului de tratament și asupra prognosticului pacientului. Din punct de vedere al localizării, DA se împarte, după clasificarea Stanford, în: tip A (prezența obligatorie a disecției la nivelul aortei ascendente, cu sau fară implicarea celei descendente) și tip B (fară afectarea aortei ascendente). Clasificarea DeBakey face însă diferența între disecția de la nivelul aortei ascendente, concomitent cu cea a aortei descendente (tip I), de cea care se limitează strict la aorta ascendentă (tip II) sau strict la cea descendentă (tip III) (Fig. 5).[1,2]

Temporal vorbind, putem împărți DA în funcție de timpul scurs de la producerea disecției și până la momentul diagnosticării în disecție acută (până în ziua 14), subacută (între zilele 15 și 90) și cronică (mai mult de 90 de zile) (de menționat și cea supraacută, din primele 24 de ore).[3]

Epidemiologie

Incidența DA este estimată la 6 cazuri la 100 000 de persoane pe an. Deși incidența este mai crescută

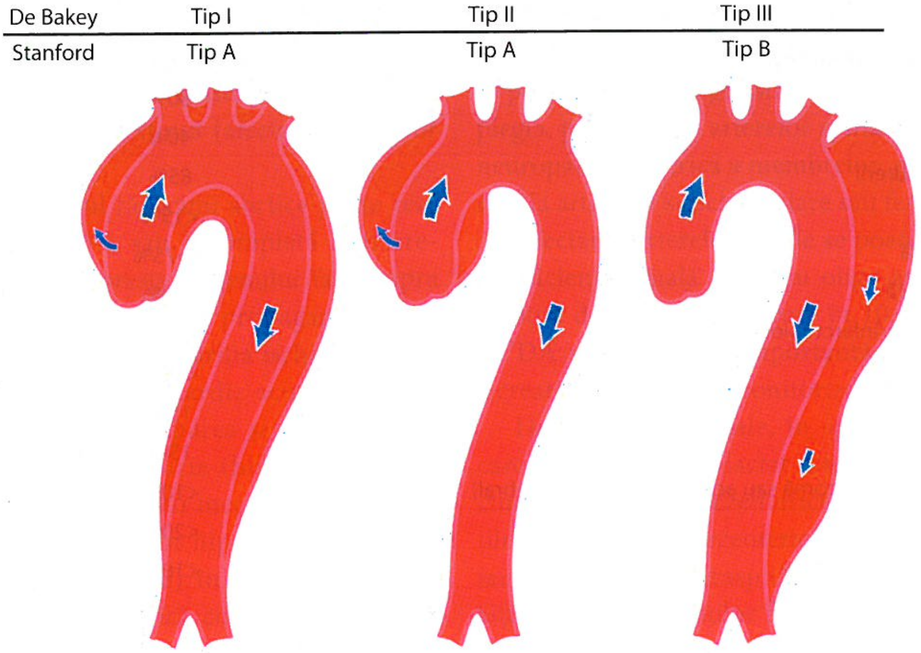


FIGURA 5. Clasificarea disecțiilor de aortă în funcție de localizare (modificat după [4]).

la bărbați (65% din cazuri fiind bărbați) și la persoanele mai în vârstă (incidența maximă între 50 și 70 de ani), din cauza prezentării atipice și a diagnosticului întârziat, prognosticul este mai nefavorabil în cazul femeilor.[4]

Pentru a înțelege fiziopatologia DA trebuie să luăm în vedere variabilele din legea lui Laplace. Tensiunea de la nivelul peretelui aortic este direct proporțională cu presiunea exercitată asupra peretelui (presiunea arterială) și cu raza vasului și invers proporțională cu grosimea peretelui vasului. Totodată, calitatea peretelui aortic și îndeosebi a structurii mediei aortei (celulele musculare netede, fibrele elastice, matricea extracelulară), cu scăderea elasticității, duc la creșterea riscului de disecție aortică.[1,5]

Factorii de risc pentru apariția DA sunt hipertensiunea arterială (HTA) necontrolată (prezentă în 70% din cazuri), fumatul, vârsta înaintată, ateroscleroza cu dilatarea peretelui aortic (ectazie, anevrism), inflamații cronice ale peretelui aortic (arterita Takayasu, arterita cu celule gigante), consumul de droguri intravenoase (de exemplu, cocaină, amfetamină), statusul hiperdinamic (de exemplu, sarcina – în special în trimestrul III, ciroza), bolile genetice cu afectarea țesutului conjunctiv (sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Loeys-Dietz, sindromul Turner) și unele anomalii congenitale (bicuspidia aortică și coarctația de aortă). Totodată, traumatismele toracice (20% dintre pacienții decedați în accidente auto au prezentat DA la autopsie) sau traumatismele iatrogene asupra peretelui aortic (de exemplu, cateterizare, canulare aortică) pot duce la formarea unor breșe în peretele aortic.[1,3]

DA poate evolua prin progresia clivajului, cu sau fără implicarea arterelor emergente (cu complicațiile specifice, de cele mai multe ori cu risc vital), prin trombozarea sângelui de la nivelul lumenului fals, prin oprirea propagării disecției sau chiar prin ruptura peretelui transmural, cu formarea de pseudoanevrism (care necesită intervenție chirurgicală de urgență) ori cu hemoragie masivă (în general fatală).[1]

Traiectul de disecție este în general spiroid, iar clivarea de la nivelul aortei ascendente afectează preponderent peretele antero-lateral drept, continuând spre convexitatea crosei și apoi spre aorta descendentă, la nivelul peretelui postero-lateral stâng.[1]

Simptomatologia

Aceasta este dată atât de ruptura peretelui în sine, cât și de complicațiile obstructive asupra vaselor emergente și compresive asupra structurilor adiacente. Frecvența cu care apar simptomele sau complicațiile sunt prezentate în Tabelul 4.

Obstrucția ramurilor aortice poate fi statică, din cauza disecției lângă orificiul de intrare sau chiar a avansării disecției pe ramurile arteriale, ori dinamică (intermitentă), din cauza mișcării intimei disecate către orificiul de intrare și realizarea unui efect de clapetă (Fig. 6).[4,6]

Cel mai frecvent simptom este durerea toracică, ea apare la aproximativ 80% dintre pacienții cu DA. Este localizată precordial sau interscapulohumeral (ori lombar, în cazul disecțiilor joase), poate iradia la baza gâtului și una dintre cele mai importante caracteristici este că apare brusc (85% din cazuri), cu o intensitate foarte crescută; caracterul este lancinant

TABELUL 4. **Simptomele și complicațiile pacienților cu disecție de aortă (modificat după [4])**

Simptomatologie și complicații	Tip A	Tip B
Durere toracică	80%	70%
Durere lombară	40%	70%
Debutul brusc al durerii	85%	85%
Durere migratorie	<15%	20%
Regurgitare aortică	40-75%	Nu se aplică
Tamponadă cardiacă	<20%	Nu se aplică
Ischemie miocardică/infarct miocardic	10-15%	10%
Insuficiență cardiacă	<10%	<5%
Colecție pleurală	15%	20%
Sincopă	15%	<5%
Deficit neurologic major (comă sau accident vascular cerebral)	<10%	<5%
Insuficiență renală acută	<20%	10%
Ischemie de membre inferioare	<10%	<10%

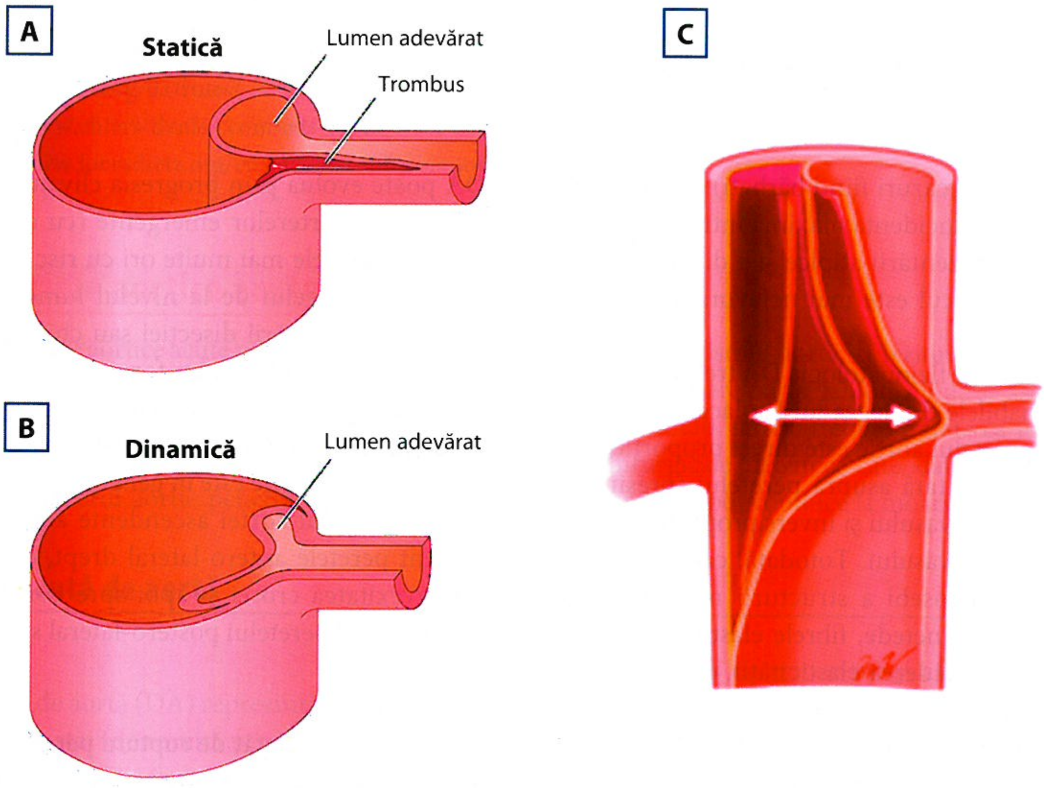


FIGURA 6. Tipurile de obstrucții arteriale date de disecția de aortă (A, obstrucție statică; B și C, obstrucție dinamică)

și adeseori se asociază cu migrarea durerii odată cu avansarea DA, însoțită și de diaforeză.[1,4]

Sincopa poate să apară în aproximativ 15% din cazuri și poate să aibă diverse cauze: hipotensiune (prin tamponadă cardiacă, ruptură aortică, insuficiență aortică acută, ischemie miocardică extinsă sau disfuncție ventriculară stângă preexistentă), sincopă neurogenă de cauză algică, sincopă vagală prin activarea baroreceptorilor aortici și prin ischemie cerebrală, din cauza obstrucției ramurilor carotidiene.[1,4]

După ruptura peretelui aortic, regurgitarea aortică este a doua cauză de mortalitate ca frecvență și poate apărea în 40-75% din cazurile de DA tip A, prin disecția retrogradă spre rădăcina aortică. Tabloul clinic va fi reprezentat de semne de insuficiență cardiacă, suflu aortic diastolic nou-apărut, pulsuri ample și presiunea pulsului crescută. Modul în care poate apărea insuficiența aortică este complex și include dilatarea inelului aortic sau a joncțiunii sino-tubulare (ambele cu defect de închidere a cuspelor), pierderea suportului cuspelor, deplasarea inferioară a unei cuspe, ruperea inelului aortic sau a cuspelor, sau chiar prolabarea faldului de disecție prin orificiul aortic spre ventriculul stâng (VS). Toate duc la regurgitarea sângelui înapoi în VS și la fenomene de insuficiență cardiacă acută sau șoc cardiogen.[4]

Insuficiența cardiacă poate apărea și la cei cu DA tip B, prin insuficiență ventriculară stângă de cauză hipertensivă, disfuncție diastolică preexistentă sau ischemie miocardică extinsă (afectarea arterelor coronare).[1,4]

Disecția de la nivelul rădăcinii aortice poate realiza obstrucția completă sau incompletă a arterelor coronare (prin compresia lumenului fals asupra ostiumului coronarian sau prin propagarea disecției pe arterele coronare), cu apariția ischemiei miocardice sau a infarctului miocardic acut. Totodată, ischemia miocardică poate apărea și în DA tip B, fiind favorizată de hipoperfuzie (hipotensiune sau șoc) ori de creșterea travaliului mecanic și a necesarului de oxigen miocardic (în hipertensiunea marcată sau în regurgitarea aortică), în special când există o boală coronariană ischemică constituită. Trebuie subliniat însă faptul că, în unele cazuri, diagnosticul poate fi dificil, prin modificări electrocardiografice posibil nespecifice (modificări de fază terminală la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă – HVS), confundabile cu infarctul fără supradenivelarea segmentului ST) și din cauza troponinelor, care pot fi crescute în aproximativ 20% din cazurile de DA fără infarct miocardic acut asociat.[1,4,7]

Prin ruptura peretelui aortic în sacul pericardic poate apărea tamponada cardiacă (manifestată prin triada Beck: hipotensiune arterială, jugulare turgescente, zgomote cardiace estompate) sau hemotorax. Totuși, apariția hemotoraxului este destul de rară (caz în care mortalitatea este foarte crescută prin șoc hemoragic și hemotorax masiv), în schimb poate apărea colecția pleurală în cantitate mică, prin mecanism inflamator (15-20% din cazuri).[4]

Simptomele neurologice pot să fie atât centrale, cât și periferice. În ceea ce privește afectarea cerebrală ischemică, este posibil să apară prin hipoperfuzia din cauza hipotensiunii sau prin obstrucția parțială/totală a arterelor coronare (deficit motor, hemianestezie, tulburarea stării de conștiență). Acest lucru este important deoarece duce la debilitare, ceea ce poate întârzia diagnosticul corect. Pot apărea paraplegia, prin ocluzia arterelor spinale și, de asemenea, neuropatia periferică a membrelor, prin hipovascularizația arterelor subclaviculare sau femurale.[1,2,4]

Afectarea arterelor renale se poate manifesta prin insuficiență renală acută cu oligo-anurie și poate fi însoțită de hematurie. Apare în 10-20% din cazurile de DA și este foarte importantă dozarea succesivă a creatininei serice și monitorizarea diurezei.[1,4]

Durerile abdominale, în special în condițiile în care nivelul seric de lactat este crescut, ridică suspiciunea ischemiei mezenterice. Prognosticul pacienților cu ischemie mezenterică este mult mai rezervat, iar mortalitatea intraspitalicească crește de trei ori față cea a de pacienților fără afectare vasculară intestinală.[1,4]

Compresiuneaa structurilor din vecinătate, precum vena cavă superioară, esofagul, bronhiile, ganglionii cervicali superiori, duce la apariția sindromului de venă cavă superioară, a disfagiei, a disfuncției respiratorii sau a sindromului Horner.[1,4]

Investigații paraclinice

Analizele de laborator, deși în general sunt normale la pacienții cu DA, pot îndruma medicul către un alt diagnostic diferențial sau pot confirma anumite complicații ale DA. Hemograma (în dinamică – hemoragie activă), leucograma și proteina C reactivă (inflamație), creatinina (insuficiență renală), ALAT și ASAT (ischemie hepatică), troponina I (Tn I) (ischemie miocardică, infarct miocardic), CK (rabdomioliză, leziune de reperfuzie), D-dimerii (pot crește brusc în prima oră în cazul DA), lactatul (ischemie mezenterică, hipoperfuzie sistemică-șoc), gazometria arterială (tulburare respiratorie sau metabolică) ar trebui efectuate la toți pacienții cu suspiciune de DA (Tabelul 5).[4]

TABELUL 5. Analizele de laborator necesare la pacienții cu DA[4]

Analize de laborator	Pentru a depista semnele de:
Numărătoarea hematiilor	Hemoragie, anemie
Numărătoarea leucocitelor	Infecție, inflamație (SIRS)
Proteina C-reactivă	Răspuns inflamator
Procalcitonina	Diagnostic diferențial între sepsis și SIRS
Creatinkinaza	Leziune de reperfuzie, rabdomioliză
Troponina I sau T	Ischemie miocardică, infarct miocardic
D-dimeri	Disecție aortică, embolie pulmonară, tromboză
Creatinina	Insuficiență renală (preexistentă sau în dezvoltare)
Aspartat aminotransferaza/alanin aminotransferaza	Ischemie mezenterică, dezechilibre metabolice
Glicemia	Diabet zaharat
Oximetrii sangvine	Dezechilibre metabolice, oxigenare insuficientă

SIRS – *systemic inflammatory response syndrome* (sindromul de răspuns inflamator sistemic)

TABELUL 6. Detaliile necesare de la explorările imagistice în DA acută[4]

Disecția aortică
Vizualizarea faldului intimal
Extensia bolii în funcție de segmentația aortică anatomică
Identificarea lumenului fals și a celui adevărat (dacă există)
Localizarea porților de intrare și ieșire (dacă există)
Identificarea disecției de aortă anterogradă/retrogradă
Identificarea, gradarea și mecanismul regurgitării valvulare aortice
Implicarea ramurilor aortice
Detecția hipoperfuziei (flux încetinit sau oprit)
Detecția ischemiei de organ (cerebrale, miocardice, intestinale, renale etc.)
Detecția colecțiilor pericardice și severitatea lor
Detecția și extinderea pleureziilor
Detecția hemoragiilor periaortice
Semne de hemoragie mediastinală

Electrocardiograma poate indica o afectare coronariană concomitentă, dar modificările pot fi și nespecifice. În caz de afectare coronariană, coronara dreaptă este mai des afectată decât cea stângă.[4]

Radiografia toracică poate fi sugestivă, evidențiind mediastinul lărgit în cazul afectării aortei toracice. Totodată, se poate observa un indice cardio-toracic crescut, în cazul unei colecții pericardice, și opacifierea câmpului pulmonar, când este prezentă colecția pleurală.[1,4]

Metodele imagistice care pot conduce la confirmarea diagnosticului de DA sunt ecografia transtoracică sau transesofagiană, tomografia computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Sensibilitatea și specificitatea tehnicilor depind și de zona disecției (Tabelul 6).

Ecografia transtoracică (ETT) este o investigație accesibilă și rapidă, care poate fi utilă în diagnosticul DA, în special în cazul implicării aortei ascendente proximale (sensibilitate 80%), mai puțin în cazul aortei descendente toracice și a crosei. Totuși, în cazul unui torace emfizematos sau anormal conformat, cu spații intercostale îngustate, sau în cazul pacientului ventilat mecanic, ecografia transtoracică poate fi limitată.[1,4,6]

Ecografia transesofagiană (ETE) este utilă doar în cazurile de disecție a aortei toracice și merită menționat că leziunile din segmentul distal al aortei ascendente pot fi omise, acest loc fiind considerat „punctul mort" al investigației; sensibilitatea și specificitatea la nivelul aortei ascendente și descendente toracice sunt de 98%, respectiv 90% (mai scăzută la nivelul crosei aortei). Ecografia transesofagiană poate pune în evidență pliul intimal, orificiul de intrare (și de ieșire) al disecției, formarea de trombusuri în lumenul fals și, cu ajutorul funcției Doppler color, pulsat și continuu, poate evidenția direcția fluxului de sânge în lumenul fals (anterograd sau retrograd) și gradienții de presiune de la acest nivel.[1,4,6]

Ambele tipuri de ecografie sunt utile și în diagnosticarea complicațiilor, precum insuficiența aortică și colecția pericardică (Fig. 7).

CT (cu sau fără substanță de contrast) și *IRM* sunt utile în diagnosticarea disecției de aortă atât toracică, cât și abdominală. Ele pot evidenția orificiul de intrare și de ieșire, pliul intimal și, foarte important, pot pune în evidență și implicarea ramurilor aortei. Sunt utile în aprecierea gradului de extensie a disecției și evaluarea diametrului aortei și al lumenelor. Deși sensibilitatea și specificitatea cele mai mari le are IRM, CT rămâne cel mai frecvent utilizată metodă imagistică, datorită disponibilității și timpului scurt de achiziție.[1,4,6]

Aortografia, deși poate stabili diagnosticul de DA, nu este utilizată uzual, fiind o metodă invazivă. În schimb, în cazul suspiciunii unui sindrom de hipoperfuzie de organ, se poate utiliza angiografia, datorită opțiunilor de tratament intervențional.[4,7]

Algoritmul de diagnostic

Tuturor pacienților care se prezintă în camera de gardă ar trebui să li se efectueze electrocardiograma, pe lângă anamneză și examenul obiectiv. Aceasta poate stabili diagnosticul de infarct miocardic acut (IMA), moment în care pacientul ar trebui tratat conform protocolului adecvat. Totuși, dacă suspiciunea clinică este una ridicată de DA, se pot continua investigațiile.[4]

O altă investigație necesară este ecocardiografia transtoracică, care poate stabili în unele cazuri diagnosticul de DA, sau poate identifica insuficiența aortică, colecția pericardică sau colecția pleurală (ecografie toracică).

În cazul pacienților instabili hemodinamic, cu un grad ridicat de suspiciune de DA, se recomandă realizarea unei ecografii transesofagiene direct în sala de operație. Imagistica CT este și ea utilizată în situația de instabilitate hemodinamică.[4]

În cazul pacienților stabili hemodinamic se recomandă oricare dintre investigațiile: CT, IRM, ecografie transesofagiană.[4]

Dintre investigațiile de laborator, D-dimerii au un loc aparte. Valori ale D-dimerilor în limite normale, la pacienții cu suspiciune clinică scăzută de DA, pot exclude diagnosticul.[4,6,7]

Tratament

Pacienții cu DA ar trebui monitorizați cardio-respirator atent și, de preferat, tensiunea arterială (TA) ar trebui măsurată invaziv. Controlul TA, al pulsului și medicația antialgică sunt nelipsite din managementul DA. TA sistolică țintă este sub 120 mm Hg (sau cea mai

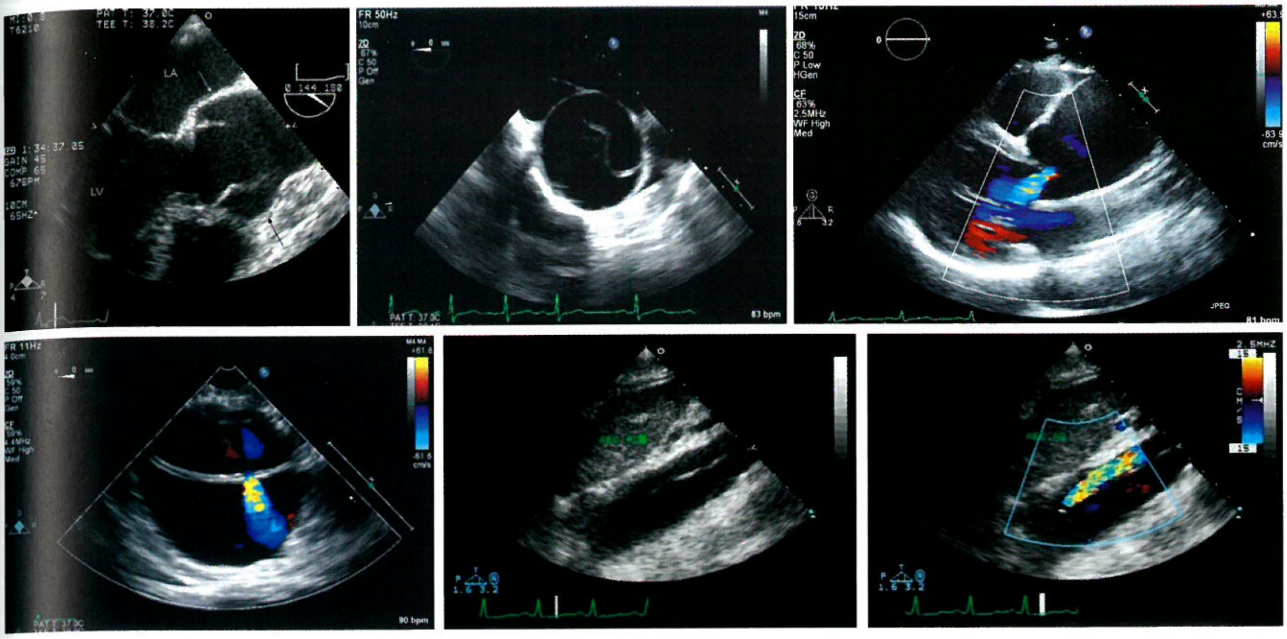


FIGURA 7. Succesiune de imagini ecografice cu modificări întâlnite în DA: a) aortă toracică ascendentă mult dilatată (anevrismală) cu două falduri de disecție intimală (peretele antero-superior și cel postero-inferior) (ETE incidența medio-esofagiană longitudinală) și b) (ETE incidența medio-esofagiană transversală); c) regurgitare aortică Doppler color într-o DA și colecție pericardică mică posterioară (ETE incidența medio-esofagiană longitudinală); d) orificiu de „intrare" evidențiat Doppler color într-o DA (ETE incidența esofagiană înaltă transversală); e) DA aortă abdominală, cu vizualizarea faldului de disecție în lumenul vascular (incidență longitudinală); f) vizualizarea Doppler color a celor două lumene, adevărat (circulat) și fals.

mică presiune la care organele sunt suficient vascularizate), iar pulsul ar trebui menținut între 60 și 80 bpm. De primă intenție se vor administra beta-blocante intravenos, dacă nu există contraindicații. Dacă ținta TA nu este atinsă după administrarea beta-blocantelor, se vor administra suplimentar vasodilatatoare intravenoase (nitroprusiat de sodiu sau labetalol; se mai pot administra și verapamil, diltiazem sau enalaprilat). Nu se vor administra vasodilatatoare directe (de exemplu, hidralazina) ca monoterapie, din cauza efectului de tahicardie reflexă.[4]

După acest pas, tratamentul diferă în funcție de localizarea disecției.

În cazul **DA tip A**, tratamentul de elecție este cel chirurgical de urgență. Fără tratament chirurgical, mortalitatea la 48 de ore este de 50%. Totuși, operația nu vine fără riscuri, mortalitatea ajungând până la 25%. Contraindicațiile chirurgiei includ boli terminale, fragilitate, demență cronică și leziuni cerebrale ireversibile. Abordarea chirurgicală are drept scop desființarea porții de intrare și înlocuirea totală sau parțială a segmentului aortic disecat, cu restabilirea fluxului sangvin prin lumenul adevărat și ramurile aortice. În cazul în care valva aortică este afectată, se pot înlocui atât valva, cât și rădăcina aortică în același timp operator. Pe lângă tratamentul menționat anterior, dacă disecția afectează și aorta descendentă abdominală, în cazul obstrucției dinamice (intermitente) a orificiilor ramurilor aortei (date de pliul intimal), se poate realiza și tratament intervențional. Acesta constă în fenestrarea percutanată a pliului intimal și scăderea dimensiunii lumenului fals, cu dispariția obstrucției dinamice. Totodată, dacă apar fenomene de hipoperfuzie/ischemie de organ, se poate încerca și stentarea ramurilor aortei, pentru a restabili fluxul sangvin.[4]

În cazul **DA tip B,** este important de diferențiat între cele cu complicații și cele fără. DA tip B fără complicații este tratată conservator, doar cu tratamentul medicamentos de control al TA, al pulsului și al durerii. Pacientul va fi monitorizat atent imagistic (CT sau IRM) pentru depistarea rapidă a unei posibile progresii sau hipoperfuzii de organ. Totuși, se poate încerca și o abordare intervențională de reparare aortică endovasculară, prin implantarea unui stent acoperit (membranos) deasupra orificiului de intrare. Această procedură va favoriza tromboza lumenului fals și reducerea acestuia, cu scăderea riscului de degenerare anevrismală.[4]

Complicații

În cazul DA tip B sunt reprezentate de durere persistentă sau recurentă, TA necontrolată, în ciuda tratamentului medicamentos maximal, expansiune aortică marcată, hipoperfuzie de organ sau semne de ruptură aortică. În aceste cazuri, este de preferat repararea aortică endovasculară, realizată prin stentarea orificiului de intrare cu un stent membranos și fenestrarea aortei descendente, pentru scăderea dimensiunilor lumenului fals, urmată de remodelare aortică favorabilă și stabilizarea zonei. În cazurile în care, din cauza anatomiei vasului sau a localizării orificiului de intrare, tratamentul endovascular nu este o opțiune, se va lua în considerare tratamentul chirurgical cu grefă de dacron.[4]

Bibliografie

1. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu B, et al. Manual de cardiologie. București. Editura Medicală. 2020
2. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison - Medicina cardiovasculară. București. Editura ALL, 2013
3. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-aortic-dissection-and-other-acute-aortic-syndromes?search=aortic%20dissection&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2014; 35:2890-2896
5. Libby P, Bonow R, Mann D, et al. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 12th ed. Philadelphia. *Elsevier.* 2021
6. Isselbacher E, Preventza O, Hamilton J, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circ. J.* 2022. 146(24); e403-e412.
7. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-aortic-dissection?search=aortic%20dissection%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_ra

Hematomul intramural aortic (HIA)

HIA reprezintă una dintre patologiile incluse în sindroamele aortice acute. Se caracterizează prin prezența unui hematom în interiorul mediei aortei, fără prezența rupturii intimale, deci fără fals lumen, și ia naștere prin ruperea *vasa vasorum*. HIA reprezintă 10-25% dintre toate sindroamele aortice acute, iar ca localizare, majoritatea HIA (60-70%) se găsesc la nivelul aortei descendente (tip B).[1,2]

Caracteristicile clinice sunt asemănătoare cu cele din disecția de aortă, însă există și unele deosebiri, din punctul de vedere al frecvenței și al severității semnelor și simptomelor. Deoarece majoritatea HIA sunt de tip B, durerea va fi localizată în general interscapulohumeral, lombar sau chiar percepută ca durere abdominală. Colecția pericardică poate apărea în până la 60-70% din cazurile de HIA tip A. Totuși, în cazul HIA apar foarte rar infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, regurgitarea aortică și sincopa.[3]

Ca **diagnostic** imagistic, HIA se consideră o îngroșare a peretelui aortic de minimum 5 mm, fără a se descoperi scurgerea fluxului de sânge dinspre interiorul vasului. Puterea diagnostică a diferitelor tipuri de investigații imagistice este redată în Tabelul 7. În acest caz, utilizarea ecocardiografiei transtoracice are o sensibilitate redusă, motiv pentru care sunt necesare alte metode imagistice. Așadar, se poate utiliza tehnica CT, cu achiziție atât nativă (fără substanță de contrast), cât și cu substanță de contrast. Pe CT nativă se va observa o formațiune hiperdensă cu formă semilunară, longitudinală, fără extensie spiralată, localizată la nivelul peretelui aortic. Administrarea substanței de contrast exclude o breșă intimală, ce ar permite pătrunderea substanței în interiorul hematomului (diagnostic diferențial cu disecția de aortă). Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) are ca avantaj, pe lângă lipsa iradierii, capacitatea de a diferenția HIA de un trombus intramural, o disecție de aortă trombozată sau chiar de îngroșarea peretelui aortic prin ateromatoză și, în plus, poate determina vârsta hematomului, prin caracterizarea nivelului de degradare a hemoglobinei.[1]

Există o serie de caracteristici care pot sugera evoluția spre complicații ale HIA. O parte dintre ele sunt durerea persistentă și recurentă, în ciuda tratamentului, afectarea aortei ascendente, prezența anevrismului cu dimensiuni ≥50 mm sau creșterea diametrului aortei, îngroșarea parietală ≥11 mm și controlul tensional arterial dificil.

TABELUL 7. Puterea diagnostică a diferitelor metode imagistice în sindroamele aortice acute

Leziunea	ETT	ETE	CT	IRM
Disecție de aortă ascendentă	++	+++	+++	+++
Disecție de crosă aortică	+	+	+++	+++
Disecție de aortă descendentă	+	+++	+++	+++
Hematom intramural	+	+++	++	+++
Ulcer aortic penetrant	++	++	+++	+++
Implicarea ramurilor aortice	+	+	+++	+++

ETT, ecografie transtoracică; ETE, ecografie transesofagiană; CT, tomografie computerizată; IRM , imagistică prin rezonanță magnetică; + = slab, ++ = moderat, +++ = foarte bun

Tratament

Toți pacienții cu HIA trebuie să beneficieze de tratament antialgic și, în cazul valorilor tensionale crescute, de tratament antihipertensiv, ca și în cazul disecției de aortă.

În cazul HIA tip I (care afectează aorta ascendentă), tratamentul de elecție este cel chirurgical de urgență, prin înlocuirea segmentului afectat cu o grefă. Totuși, dacă riscul chirurgical este mare (în cazul persoanelor vârstnice și a celor cu multiple comorbidități) și riscul de evoluție spre complicații este mic (diametrul aortic maxim <50 mm, îngroșarea parietală <11 mm), se poate încerca o strategie de monitorizare imagistică regulată în primele zile, cu controlul tensional strict și tratamentul antialgic optim.[1]

În cazul HIA tip II, în care afectarea este numai la nivelul aortei descendente, de prima linie este tratamentul medicamentos (antihipertensiv și antialgic), cu monitorizare imagistică CT sau IRM, pentru decelarea promptă a complicațiilor. Totuși, dacă pe imagistica CT se constată o creștere a grosimii hematomului intramural sau apare o breșă intimală, este necesar tratamentul endovascular (de preferat) ori chirurgical.[1]

Prognosticul pe termen lung este mai favorabil în cazul HIA decât în cazul disecției de aortă, deși mortalitatea intraspitalicească este similară în cazul celor două (cu aceeași localizare a leziunii). Aproximativ 40% din HIA tip A se transformă în disecție de aortă în primele zile. Există și riscul de ruptură aortică, iar acesta este chiar mai crescut decât în cazul disecției de aortă *per primam*.[1,3]

Ulcerul aortic penetrant (UAP)

UAP reprezintă o ulcerație a unei plăci aterosclerotice aortice care ajunge până la nivelul mediei, ce poate duce la disecție de aortă, pseudoanevrism sau ruptură liberă a peretelui aortic. Ele reprezintă aproximativ 2-7% din totalul sindroamelor aortice acute. În general este afectată aorta toracică descendentă în segmentul mediu sau inferior, iar crosa aortei și aorta ascendentă sunt mai rar afectate. Acestea apar în zonele cu o încărcătură ateromatoasă mare și pot exista UAP în localizări multiple concomitent.[1,3]

Simptomatologia este similară cu cea din cazul sindroamelor aortice acute, în funcție de localizarea leziunii; caracteristica principală este durerea marcată apărută brusc.[3]

Factorii de risc pentru apariția UAP sunt sexul masculin, vârsta înaintată, fumatul, prezența hipertensiunii arteriale, a bolii coronariene ischemice, a bronhopneumopatiei obstructive cronice și a dilatării anevrismale aortice.[2]

Diagnosticul de certitudine se stabilește imagistic, iar investigația CT este tehnica de elecție. Evaluarea CT fără substanță de contrast poate confunda UAP cu HIA, motiv pentru care este necesară achiziția cu substanță de contrast, în care se observă penetrarea ulcerului prin intimă în interiorul peretelui aortic. În ciuda faptului că este o investigație neiradiantă, IRM nu are o capacitate atât de bună de a vizualiza calcificările de la nivelul plăcilor aterosclerotice și dislocarea lor.[1]

Tratament

Foarte important în cazul UAP este să se reducă riscul de progresie spre disecția de aortă sau ruptura peretelui aortic. Ca și în restul patologiilor din cadrul sindroamelor aortice acute, se va avea în vedere tratamentul antihipertensiv și cel antialgic. Dacă este localizat doar la nivelul aortei descendente (tip II) și nu există semne de complicație, UAP se va trata conservator și pacientul va fi monitorizat imagistic regulat, pentru depistarea promptă a complicațiilor. Dacă există deja semne de complicații, precum durerea persistentă și recurentă, creșterea rapidă a ulcerului aortic, hematom periaortic sau colecție pleurală, se va interveni, de preferat prin tratament de reparare aortică endovasculară (EVAR), sau, în caz că anatomia nu o permite, se va recurge la operația chirurgicală de înlocuire a segmentului afectat. În cazul afectării aortei ascendente, este indicat tratamentul chirurgical.[1]

Pseudoanevrismul aortic (PsA)

PsA reprezintă apariția unui defect în aproape toată grosimea peretelui aortic, sângele din interiorul aortei fiind ținut cu ajutorul adventicei și eventual a unei mici porțiuni din media aortei. **Etiologia** PsA este cel mai adesea întâlnită în accidente rutiere, sportive sau căderi care produc efect de decelerare rapidă (în cazul celor toracice); de asemenea, acestea pot apărea după intervenții chirurgicale sau proceduri intervenționale ce utilizează catetere. Localizarea cea mai frecventă a PsA este la nivelul sau în apropierea istmului aortic.[1,4]

PsA poate duce la eroziuni ale organelor adiacente și la fistule sau, în funcție de mărime, poate avea un efect de compresiune asupra structurilor vecine.

În cazul în care țesuturile adiacente nu mai pot face față presiunii din interiorul pseudoanevrismului, se va produce o hemoragie liberă și cel mai probabil fatală.[1]

Diagnosticul este stabilit în general în urma investigației CT nativă și cu substanță de contrast, iar **tratamentul** constă în reparația aortică; alegerea între metoda endovasculară și cea chirurgicală se face în funcție de anatomie, caracteristicile clinice și riscul chirurgical.[1,4]

Ruptura aortică (liberă sau blocată)

Ruptura aortică reprezintă ruptura tuturor straturilor peretelui aortic, cu sângerare activă, care poate fi blocată de țesuturile înconjurătoare (cu reducerea hemoragiei) sau poate fi liberă în mediastin ori într-unul dintre organele vecine, cu hemoragie fatală (în esofag – hematemeză; în trahee – hemoptizie; în sacul pleural stâng – hemotorax masiv cu insuficiență respiratorie acută). Aceasta apare în general la nivelul unui anevrism aortic și se caracterizează prin durere acută, foarte marcată la nivel toracic sau lombar (și/sau dureri abdominale).[1,2]

Diagnostic

Chiar dacă în cazurile incipiente este posibil ca imagistica fie neconcludentă, prezența unui anevrism și a simptomelor dureroase trebuie să ridice suspiciunea unei rupturi aortice. Metoda imagistică de elecție este angiografia CT cu substanță de contrast și ar fi recomandată cuprinderea în secțiuni și a arterelor iliace și femurale, pentru caracterizarea zonelor de abord intervențional.[1,2]

Tratament

Ruptura aortică liberă este în general fatală, iar cea blocată trebuie tratată de urgență prin reparare aortică. Așadar, ruptura aortică toracică se va trata fie endovascular, fie chirurgical, alegându-se metoda în funcție de particularitățile anatomice, prezența unor zone de abord vascular satisfăcătoare, caracteristicile clinice, experiența centrului de tratament și riscul chirurgical.[1]

Mortalitatea în cazul rupturii aortice este foarte mare și atinge aproape 80% în primele 24 de ore; în general, cu cât localizarea rupturii este mai apropiată de valva aortică, cu atât prognosticul este mai nefavorabil.

Leziunea aortică posttraumatică (LAP)

LAP apare cel mai adesea în urma accidentelor în care se produce o decelerare rapidă, precum accidentele rutiere, sportive sau căderea cu oprire bruscă. Acestea se produc în special în porțiunile în care aorta este imobilă, precum rădăcina aortică, lângă ligamentul arterial (la nivelul istmului aortic în 90% din cazuri) și în proximitatea diafragmului. În accidentele rutiere, leziunile aortei sunt a doua cauză de mortalitate, după traumatismele cerebrale, iar mortalitatea imediată ajunge la 80%. Ele se clasifică în patru tipuri (Tabelul 8).[1,2]

Ca prezentare clinică, leziunea aortică duce la durere toracică sau interscapulară. Riscul de a prezenta o leziune aortică după un accident este cu atât mai mare cu cât se asociază și alte modificări precum hipotensiunea arterială (TAS <90 mm Hg), contuzie pulmonară, hemotorax, fractură claviculară, fractură de oase lungi sau pelvis.

Metoda **diagnostică** de elecție este realizarea CT, având sensibilitate și specificitate de aproximativ 100%. Totuși, alternativa este efectuarea ecografiei transesofagiene, realizabilă chiar și pe masa de operație.[1]

TABELUL 8. Clasificarea leziunilor aortice posttraumatice

Tip I	Ruptură intimală
Tip II	Hemoragie intramurală aortică
Tip III	Pseudoanevrism
Tip IV	Ruptură aortică

Tratamentul și momentul de intervenție sunt diferite, în funcție de stabilitatea hemodinamică și de tipul de leziune aortică. În cazul leziunii intimale se poate recurge la tratament conservator, cu monitorizare imagistică periodică. Rupturile aortice libere sau hematoamele periaortice mari ar trebui tratate de urgență. La ceilalți pacienți, stabili hemodinamic, ar trebui realizată repararea aortică în primele 24 de ore, după ce s-au tratat alte leziuni majore (cu scăderea mortalității și a riscului de paraplegie).

Totodată, în ceea ce privește managementul pacienților cu leziuni aortice posttraumatice, se va încerca menținerea tensiunii arteriale medii TAM <80 mm Hg (dar >65 mm Hg) și se va evita administrarea fluidelor în cantitate mare, pentru a reduce riscul de coagulopatie și creșterile tensionale. Repararea aortică se va face preferabil endovascular (când anatomia o permite), având o mortalitate și un risc de paraplegie mult mai scăzute decât tratamentul chirurgical.[1]

Monitorizarea imagistică se va realiza periodic prin CT sau, pentru evitarea radiațiilor, prin IRM, atunci când stenturile-grefele sunt compatibile cu această investigație.

Supraviețuirea pacienților care ajung la spital după un traumatism și cărora li se acordă tratament de specialitate depinde de starea hemodinamică la internare.[2]

DE REŢINUT

- Evaluarea aortei include examinarea clinică şi teste de laborator, dar este bazată în principal pe tehnicile imagistice, folosind ultrasonografia, angio-CT şi angio-IRM.
- Importanţa tratamentului endovascular este din ce în ce mai mare, în timp ce abordarea chirurgicală rămâne necesară în multe situaţii.
- Diagnosticul diferenţial între sindroamele coronariene acute şi sindroamele aortice acute este dificil, dar foarte important, deoarece tratamentul acestor situaţii de urgenţă este foarte diferit.
- Anevrismele aortice toracice (AAT) şi anevrismele aortice abdominale (AAA) fiind descoperite frecvent incidental, screeningul lor ar fi necesar.
- Identificarea bolilor aortice genetice şi congenitale este importantă, deoarece măsurile preventive joacă un rol important în evitarea consecinţelor negative.
- Bolile aortice ale persoanelor vârstnice se prezintă frecvent ca afecţiuni tromboembolice sau stenoze aterosclerotice.
- Ratele de supravieţuire după un sindrom aortic acut s-au îmbunătăţit constant.
- Atitudinea holistică, care priveşte aorta ca un „organ întreg", şi echipa multidisciplinară sunt aspecte importante ale deciziilor medicale adaptate fiecărui pacient.

Bibliografie

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2014;35:2890-2896.
2. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu B, et al. Manual de cardiologie. Bucureşti. Editura Medicală. 2020.
3. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-aortic-dissection-and-other-acute-aortic-syndromes?search=intramural%20hematoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3993661513
4. https://radiopaedia.org/articles/aortic-pseudoaneurysm

BOLILE ARTERIALE PERIFERICE

Boala arterială periferică (BAP)

BAP a membrelor inferioare, denumită înainte arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare (ACOMI), este caracterizată de îngustări/obliterări ale arterelor de la nivelul extremităţilor inferioare care, în funcţie de gradul stenozei şi de particularităţile individuale ale pacientului, este posibil să ducă sau să nu ducă la simptome specifice.[1]

Prevalenţa bolii este scăzută la persoanele sub 50 de ani (3%), dar aceasta creşte odată cu vârsta, ajungând la 20% sau chiar la 29% la pacienţii care prezintă numeroşi factori de risc asociaţi. Anual, circa 120-500 pacienţi/1 milion de locuitori necesită amputaţie majoră.[1]

Pacienţii cu BAP asociază frecvent şi alte localizări ale stenozelor arteriale, principala etiologie fiind ateroscleroza (90% din cazuri) (Tabelul 9). Aşadar, pacienţii cu BAP au un risc mai mare de boală coronariană ischemică (risc de 4 ori mai mare de infarct miocardic acut – IMA), afectare carotidiană (risc de 2-3 ori mai mare de accident vascular cerebral) şi un risc de deces de 6 ori mai mare la 10 ani.[1]

Factorii de risc (pentru ateromatoză şi respectiv pentru BAP) sunt numeroşi, dar cei mai importanţi

TABELUL 9. Cauzele apariției bolii arteriale periferice[1,2]

Cauza principală – 90%	Ateroscleroză
Alte cauze – 10%	Degenerativă
	Vasculită – trombangeita obliterantă
	Boli de țesut conjunctiv – sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos
	Status protrombotic – trombofilii (deficit de proteină C, S, antitrombină III, mutația factorului V Leiden), sindrom antifosfolipidic sau secundar afecțiunilor neoplazice ori bolilor inflamatorii
	Displazia fibromusculară
	Posttraumatic, post-radioterapie, sindrom de compartiment etc.

sunt fumatul (80% din cei cu BAP sunt/au fost fumători) și diabetul zaharat (DZ), crescând de peste două ori riscul de BAP. Dislipidemia și mai ales raportul colesterol/HDL-colesterol și nivelul lipoproteinei A sunt și ei factori de risc pentru apariția ateromatozei la nivelul arterelor membrelor inferioare. Tensiunea arterială sistolică (TAS) crescută este, pe lângă factor de risc pentru apariția BAP, și cel mai important predictor pentru evoluție.[1]

Alți factori de risc, precum markerii de inflamație, hipercoagulabilitatea, hiperviscozitatea și hiperhomocisteinemia, sunt și ei asociați cu apariția și progresia bolii, însă nu au o relație atât de bine stabilită cu aceasta.

Disfuncția endotelială și stresul oxidativ duc la apariția plăcilor de aterom, care se produc, cel mai adesea, în zonele de flux turbulent, și anume la bifurcațiile arteriale. În prima parte are loc o remodelare arterială pozitivă (compensatorie), care duce la creșterea în volum a vasului, pentru menținerea lumenului vascular relativ constant, în contextul depunerilor ateromatoase. Totuși, la un moment dat, nu se mai poate realiza această compensare și se va trece în faza de remodelare arterială negativă (de micșorare a lumenului vascular), cu impact hemodinamic. Ca mecanism de apărare împotriva ischemiei, se vor promova angiogeneza și deschiderea de colaterale.[1]

Semne și simptome

Cel mai frecvent simptom este ***claudicația intermitentă***, o durere asemănătoare crampei musculare, cel mai adesea prezentă în mușchii lojei posterioare gambiere. Aceasta apare la parcurgerea (prin mers/alergat) a unei distanțe, de obicei constantă, sau mai scăzută odată cu agravarea bolii.

Cu toate acestea, majoritatea pacienților sunt asimptomatici, iar o parte dintre aceștia prezintă BAP mascată. Aceasta din urmă poate apărea la pacienții care fie nu sunt capabili să ajungă la o capacitate de efort îndeajuns de mare încât simptomele în timpul mersului să nu apară (insuficiență cardiacă, angină pectorală), fie prezintă alterarea sensibilității (neuropatie diabetică). Chiar dacă nu sunt simptomatici, pacienții prezintă un risc cardiovascular mult crescut față de populația generală și, de asemenea, un risc crescut de evenimente arteriale acute la nivelul membrelor inferioare.[3]

Semnele prezente în cazul BAP sunt: tegumentele reci și palide de la nivelul picioarelor, pielea subțire și fără pilozitate de la nivel gambier, pulsurile diminuate sau absente și timpul de reumplere capilar crescut, de peste 2 s (cazuri mai avansate). Palparea pulsurilor trebuie realizată la nivelul tuturor zonelor posibile.[3]

Diagnosticul

Se stabilește utilizând teste simple, precum indicele gleznă-braț (IGB) și testul de mers, și tehnici imagistice, precum ecografia vasculară, angiografia prin tomografie computerizată (angio-CT), angiografia prin rezonanță magnetică (angio-IRM) și angiografia periferică (invazivă).[3]

Măsurarea ***indicelui gleznă-braț*** ar trebui să fie prima linie de investigație în cazul suspiciunii unei boli arteriale la nivelul membrelor inferioare. Un IGB ≤0,9 este sugestiv pentru BAP. Un indice >1,4 este prezent în cazul mediocalcozei, recomandându-se completarea investigațiilor cu indicele deget-braț și ultrasonografia Doppler arterială. Totuși, unii pacienți (precum cei diabetici sau cu boală renală cronică în stadiu avansat) pot prezenta ambele patologii concomitent, moment în care IGB poate apărea normal (>0,9 și <1,4). Un IGB normal, dar cu suspiciune crescută de BAP, trebuie investigat prin tehnici suplimentare, precum testul de mers sau ecografia Doppler vasculară. IGB este o investigație foarte utilă și ușor de realizat și poate fi utilizată pentru screening, oricând pe parcursul bolii și pentru monitorizarea progresiei.[3]

Testul de mers pe bandă are drept scop evaluarea distanței maxime pe care o poate parcurge pacientul, până la apariția unei dureri ce duce la oprirea acestuia. După exercițiu se măsoară TA la nivelul gleznei, iar scăderea TA cu >30 mm Hg sau a IGB cu mai mult de 20% după efort sunt sugestive pentru BAP.[3]

Dintre metodele imagistice, prima linie este ***ultrasonografia Doppler arterială***, care poate detecta stenoze >50% cu o bună acuratețe. În cazul în care ecografia este normală, dar suspiciunea de BAP este mare, aceasta se va completa cu ecografie post-exercițiu. Chiar dacă acuratețea este mare, ecografia Doppler arterială nu este suficientă pentru indicația de revascularizare, fiind necesară o investigație imagistică suplimentară. Odată cu investigarea arterelor, este indicată și vizualizarea venelor, pentru caracterizarea posibilelor grefe vasculare.[3]

Angio-CT are o sensibilitate și o specificitate foarte mari, atât pentru stenozele proximale (aorto-iliace), cât și pentru cele de la nivel femuro-popliteal. Avantajele sunt vizualizarea calcificărilor, anevrismelor, stenturilor și bypassurilor arteriale. Totuși, dacă arterele prezintă calcificări marcate, tehnica poate fi limitată în aprecierea stenozelor, mai ales la nivel distal.[3]

Angio-IRM are o sensibilitate și o specificitate similare cu angio-CT. Totuși, angio-IRM nu poate vizualiza calcificările arteriale, motiv pentru care nu este utilă în caracterizarea arterelor cu leziuni calcificate marcate și, de asemenea, nu este utilă la pacienții cu stenturi metalice implantate.[3]

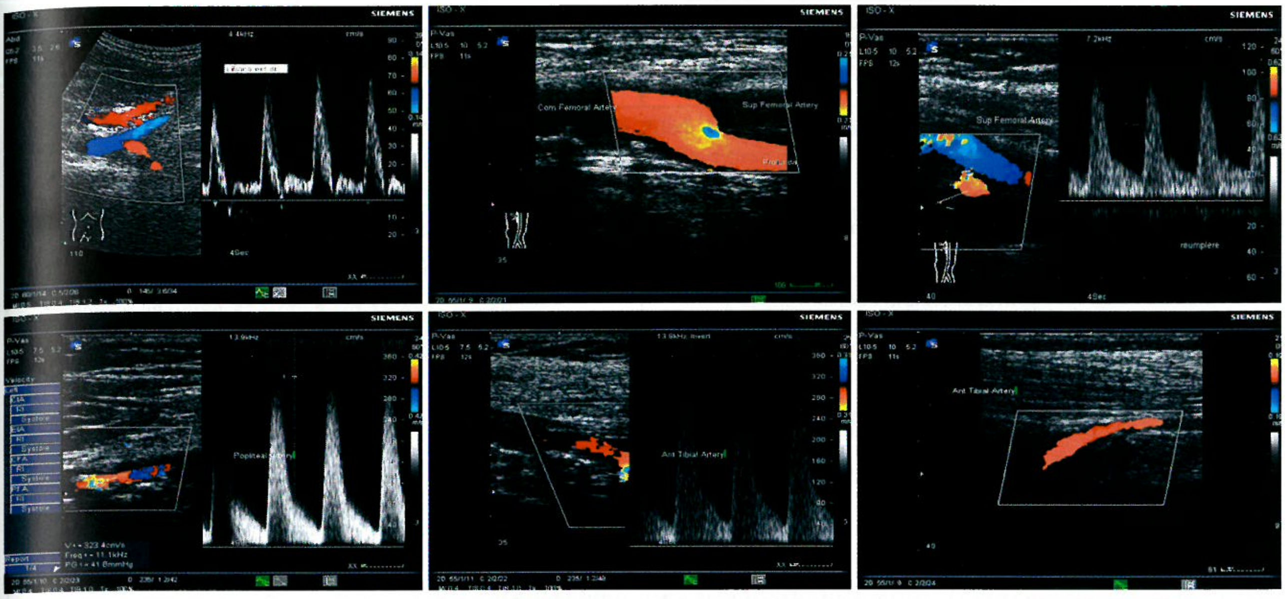


FIGURA 8. Ecografie arterială Doppler color și pulsat, exemplificare de evaluare BAP: a) ateromatoză iliacă, fără stenoze semnificative; b) ocluzia arterei femurale superficiale (AFS) la origine, artera femurală profundă permeabilă; c) reinjectare colaterală în AFS distală; d) stenoza arterei poplitee; e) arteră tibială anterioară (ATA) permeabilă la emergență (și trunchiul tibio-peronier) și f) ATA permeabilă pe traiect.

Angiografia periferică intervențională este utilă atât pentru proceduri terapeutice (dilatări cu balon și stentări), cât și înainte de proceduri de bypass, pentru caracterizarea arterelor, în special în cazul vaselor distale (sub genunchi), pentru care celelalte tehnici nu sunt la fel de eficiente.[3]

Totuși, chiar dacă metodele imagistice angiografice sunt extrem de utile în caracterizarea stenozelor, ele trebuie corelate cu simptomatologia și parametrii hemodinamici.

BAP se ***clasifică*** în funcție de gravitatea simptomatologiei (absentă/claudicație intermitentă/durere în repaus), respectiv prezența pierderilor tisulare, conform clasificării Fontaine sau Rutherford (Tabelul 10).

Tratament

Toți pacienții cu BAP necesită managementul și controlul factorilor de risc (Tabelul 11). Totodată, cei cu BAP simptomatică și cei post-revascularizare (intervențional sau prin bypass) necesită tratament antiagregant plachetar, pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare majore. De prima linie este aspirina în doză de 75-100 mg/zi, fiind urmată de clopidogrel 75 mg/zi. După procedurile endovasculare se va administra terapie antiagregantă dublă (aspirină + clopidogrel) timp de minimum o lună.[1] O altă opțiune antitrombotică validă este combinarea rivaroxaban 2,5 mg cu aspirină 75 mg.

Managementul

Diferă în funcție de stadiul BAP. Pacienții care prezintă claudicație intermitentă au ca opțiuni terapeutice reabilitarea prin exerciții fizice, terapia farmacologică și revascularizarea intervențională și/sau chirurgicală.[3]

În cazul claudicației care nu afectează marcat (din cauza durerilor) activitățile cotidiene, terapia prin exercițiu fizic este considerată de prima intenție. Aceasta este eficientă atât în creșterea distanței de mers (chiar cu 100 m), cât și în ameliorarea calității vieții. Exercițiile supravegheate sunt mai eficiente decât cele nesupravegheate. Majoritatea exercițiilor presupun mersul pe

TABELUL 10. Stadiile clinice ale bolii arteriale periferice a membrelor inferioare

Clasificarea Fontaine			Clasificarea Rutherford		
Stadiul		**Simptomatologia**	**Grad**	**Categorie**	**Simptomatologia**
I		Asimptomatic	0	0	Asimptomatic
II	A	Claudicație intermitentă non-invalidantă	I	1	Claudicație ușoară
			I	2	Claudicație moderată
	B	Claudicație intermitentă invalidantă	I	3	Claudicație severă
III		Durere ischemică de repaus	II	4	Durere ischemică de repaus
IV		Ulcerație sau gangrenă	III	5	Leziune trofică mică
				6	Leziune trofică majoră

TABELUL 11. Reducerea factorilor de risc pentru BAP[1]

Factori de risc	Modalitate de reducere a factorilor de risc	Țintă terapeutică
Fumat	• consiliere • medicație specifică: bupropion[, substituenți nicotinici	Sistarea fumatului activ (de țigări clasice sau electronice) sau pasiv
Dislipidemie	• regim alimentar • statine (+/– ezetimib sau inhibitori PCSK9)	Ținta LDL-colesterol <55 mg/dl
HTA	• antihipertensive • prima linie: IECA/sartani • se pot utiliza beta-blocante (de preferat nebivolol)	Ținta TA sistolică: • la <65 de ani ≤120-129 mm Hg • la >65 de ani ≤130-139 mm Hg Ținta TA diastolică: <80 mm Hg
DZ	• regim alimentar • tratament diabetologic specific	Ținta $HbA1_C$ <7%

HTA, hipertensiune arterială; DZ, diabet zaharat; IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; TA, tensiunea arterială

jos până la apariția durerilor, dar se poate recurge și la ciclism și la antrenamentul de forță. Important este ca pacientul să fie consecvent pe tot parcursul exercițiilor.[3]

Medicația utilizată în cazul BAP a membrelor inferioare cu claudicație este reprezentată de statine (reduc riscul cardiovascular și ameliorează capacitatea funcțională) și antiagregante plachetare, alături de unele prostaglandine vasodilatatoare (PGI2 și PGE1) (+/- cilostazol) care cresc distanța de mers și funcționalitatea membrelor inferioare. Se pot utiliza și pentoxifilina, carnitina, naftidrofuril și buflomedil, însă aceste medicamente nu au studii clare care să le demonstreze eficacitatea.[3]

În cazul pacienților la care terapia prin exercițiu nu aduce îmbunătățiri după 3 luni de exerciții regulate sau al pacienților la care claudicația intermitentă alterează activitățile zilnice, este indicată terapia de revascularizare, aceasta fiind diferită, în funcție de localizarea stenozelor (proximale sau distale).[3]

a) Stenozele aorto-iliace[3]

Stenozele extinse de la aorta infrarenală spre arterele iliace se vor trata prin terapie endovasculară de reconstrucție a bifurcației aortice. Stenozele/ocluziile iliace scurte (sub 5 cm) vor fi tratate tot endovascular. În cazul afectării ilio-femurale se va recurge la o abordare hibridă, cu terapia endovasculară a leziunii iliace și endarterectomie sau bypass la nivel femural.

În cazurile avansate, în care există ocluzie vasculară de la nivelul arterelor renale și până la nivelul arterelor iliace, se poate realiza bypass aorto-(bi) femural sau, în cazuri mai rare, tratament endovascular. Există de asemenea și bypass extra-anatomic, spre exemplu cel axilo-femural, rezervat cazurilor fără alte alternative terapeutice.

b) Stenozele femuro-poplitee[3]

În cazul în care un pacient prezintă claudicație intermitentă și are stenoze la nivelul arterei femurale superficiale, cu artera femurală profundă indemnă, se va încerca mai întâi terapia prin exercițiu, cu eficacitate bună.

Totuși, dacă este nevoie de terapie de revascularizare, se va alege procedura în funcție de lungimea segmentului arterial afectat. Stenozele/ocluziile <25 cm se pretează la terapie endovasculară ca prima intenție, iar pentru cele >25 cm, deși se pot trata endovascular, se va alege tehnica chirurgicală de bypass (de preferat cu grefon autolog din vena safenă mare sau internă), cu o permeabilitate mult mai bună în timp. În schimb, dacă nu există venă autologă disponibilă, la leziunile arteriale suprapoplitee se poate recurge la grefă protetică.

Ischemia arterială cronică critică (IACC) a membrului inferior

Ischemia arterială cronică critică (IACC) reprezintă ischemia severă a membrului inferior, care pune în pericol viabilitatea acestuia. Ea este descrisă în general ca durere ischemică de repaus, cu sau fără prezența leziunilor trofice (gangrenă sau ulcerație arterială ischemică) sau cu infecții asociate (excepție fac neuropatiile, în care durerea poate fi absentă).

Rata de amputare în cazul persoanelor neeligibile pentru revascularizare este mare și poate atinge chiar 25%. Există o clasificare, numită WIfI (acronimul de la: W*ound* – rană, I*schemia* – ischemie, *foot* I*nfection* – infecție a piciorului), ce are drept scop stratificarea riscului de amputație la 1 an și beneficiul după revascularizare, și care li se aplică pacienților cu dovezi de ischemie severă (IGB <0,4) sau cu pierderi tisulare care nu s-au vindecat în 14 zile.[1,3]

IACC este asociată cu creșterea de trei ori a riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral (AVC) și moarte de cauză vasculară, comparativ cu pacienții care prezintă doar claudicație intermitentă.[3]

În ceea ce privește managementul acestei patologii, trebuie avute în vedere analgezia, tratamentul infecției și a rănilor asociate și purtarea de încălțăminte corespunzătoare. De asemenea, la pacientul

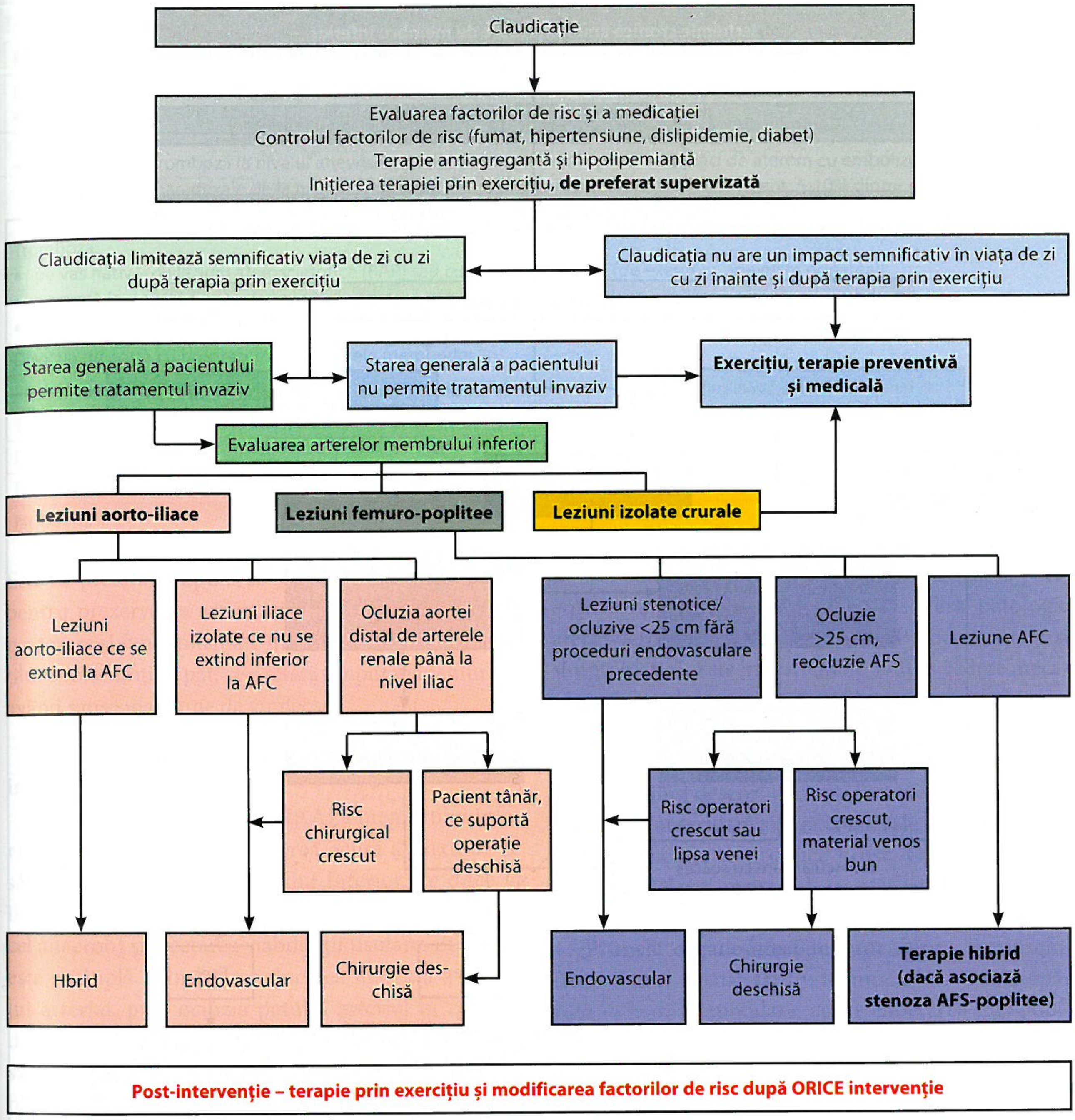

Claudicație
Evaluarea factorilor de risc și a medicației
Controlul factorilor de risc (fumat, hipertensiune, dislipidemie, diabet)
Terapie antiagregantă și hipolipemiantă
Inițierea terapiei prin exercițiu, de preferat supervizată
Claudicația limitează semnificativ viața de zi cu zi după terapia prin exercițiu
Claudicația nu are un impact semnificativ în viața de zi cu zi înainte și după terapia prin exercițiu
Starea generală a pacientului permite tratamentul invaziv
Starea generală a pacientului nu permite tratamentul invaziv
Exercițiu, terapie preventivă și medicală
Evaluarea arterelor membrului inferior
Leziuni aorto-iliace
Leziuni femuro-poplitee
Leziuni izolate crurale
Leziuni aorto-iliace ce se extind la AFC
Leziuni iliace izolate ce nu se extind inferior la AFC
Ocluzia aortei distal de arterele renale până la nivel iliac
Leziuni stenotice/ ocluzive <25 cm fără proceduri endovasculare precedente
Ocluzie >25 cm, reocluzie AFS
Leziune AFC
Risc chirurgical crescut
Pacient tânăr, ce suportă operație deschisă
Risc operatori crescut sau lipsa venei
Risc operatori crescut, material venos bun
Hbrid
Endovascular
Chirurgie deschisă
Endovascular
Chirurgie deschisă
Terapie hibrid (dacă asociază stenoza AFS-poplitee)
Post-intervenție – terapie prin exercițiu și modificarea factorilor de risc după ORICE intervenție

FIGURA 9. Managementul pacienților care prezintă claudicație intermitentă.
AFC, artera femurală comună; AFS, artera femurală superficială (modificat după [3])

diabetic este foarte important controlul glicemic bun, atât pentru scăderea riscului de amputație, cât și pentru prognosticul mai bun post-revascularizare și eradicarea infecției.[3]

Atât revascularizarea endovasculară, cât și cea chirurgicală sunt terapii aproximativ la fel de eficiente. Totuși, alegerea metodei depinde de localizarea și extinderea leziunii și este în general similară cu managementul BAP (Fig. 10). În general, leziunile aorto-iliace sunt concomitente cu cele femuro-popliteale sau infrapopliteale. În cazul celor din urmă, este indicată realizarea angiografiei radioscopice pentru caracterizarea posibilelor leziuni de la nivelul arterelor piciorului. În cazul în care se va prefera tratamentul endovascular, se va încerca prezervarea zonelor adiacente, cu potențial de anastomoză în cazul bypassului cu venă autologă (de preferat vena safenă mare). Conceptul *angiosom* propune revascularizarea directă a arterei implicate în perfuzia segmentului de membru afectat, cu dezideratul reducerii riscului de amputație.[1,3]

În cazul în care revascularizarea nu este posibilă sau încercarea a fost un eșec, se va recurge la amputație. Dezideratul este amputarea unei porțiuni cât mai mici din membrul inferior. Dacă vascularizația este satisfăcătoare pentru închiderea bontului de amputație (sau se poate revasculariza parțial, astfel încât vindecarea să fie mai eficientă), se va prefera amputația antepiciorului. Totuși, în unele cazuri în care țesutul necrozat sau infectat este prea extins, sau pacienții prezintă multiple comorbidități, care scad șansele de vindecare, se va amputa o parte mai mare din membrul inferior.

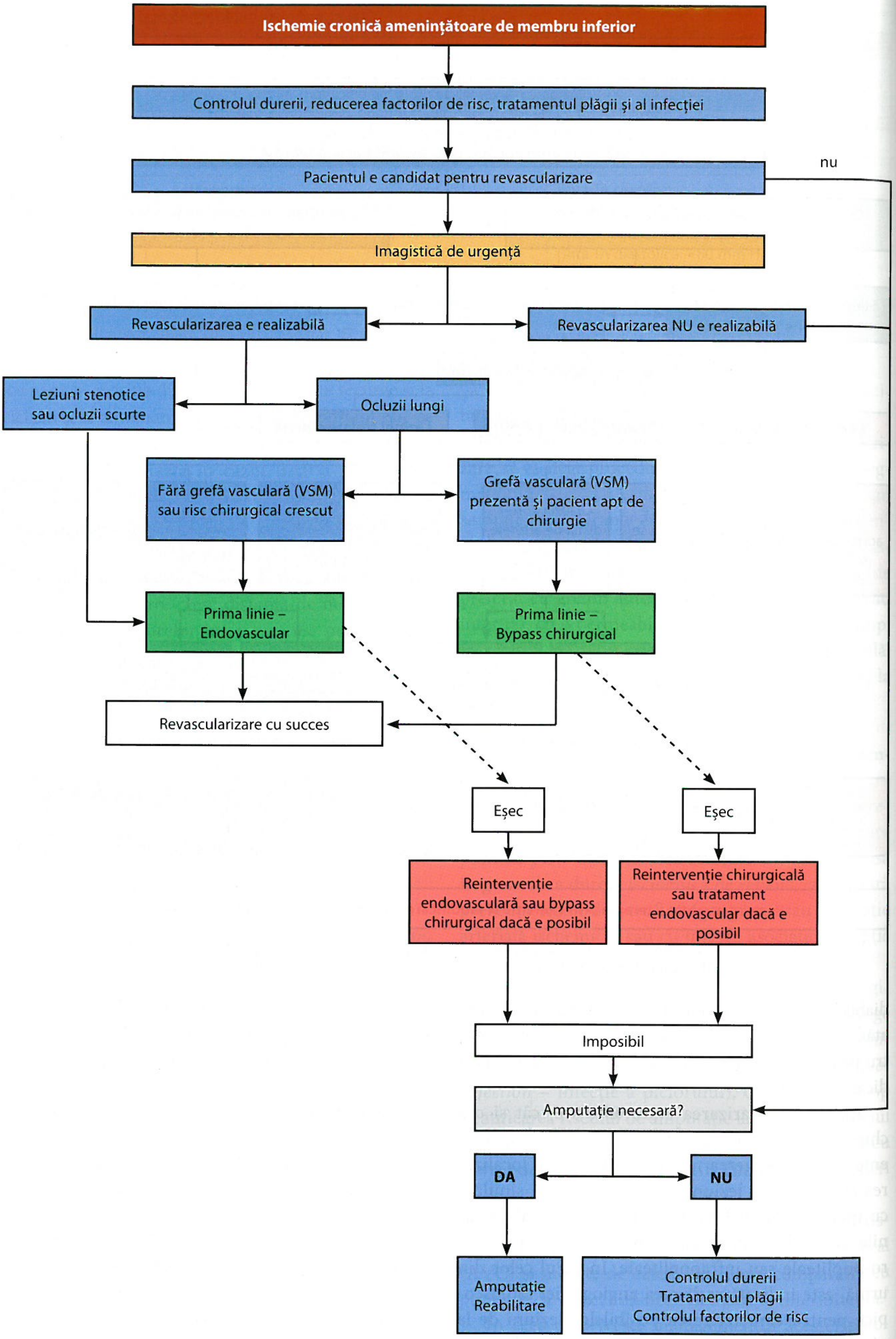

Ischemie cronică amenințătoare de membru inferior
Controlul durerii, reducerea factorilor de risc, tratamentul plăgii și al infecției
Pacientul e candidat pentru revascularizare
nu
Imagistică de urgență
Revascularizarea e realizabilă
Revascularizarea NU e realizabilă
Leziuni stenotice sau ocluzii scurte
Ocluzii lungi
Fără grefă vasculară (VSM) sau risc chirurgical crescut
Grefă vasculară (VSM) prezentă și pacient apt de chirurgie
Prima linie – Endovascular
Prima linie – Bypass chirurgical
Revascularizare cu succes
Eșec
Eșec
Reintervenție endovasculară sau bypass chirurgical dacă e posibil
Reintervenție chirurgicală sau tratament endovascular dacă e posibil
Imposibil
Amputație necesară?
DA
NU
Amputație
Reabilitare
Controlul durerii
Tratamentul plăgii
Controlul factorilor de risc

FIGURA 10. Managementul pacienților cu ischemie cronică amenințătoare de membru inferior (VSM – vena safenă mare) (modificat după [3])

TABELUL 12. **Etiologia ischemiei acute a membrului inferior**

Etiologia ischemiei acute a membrului inferior
Embolia: • *cardiacă* (80-90% din cazuri) – prin fibrilație atrială, valvulopatii mitrale complicate cu tromboză, proteze valvulare, endocardită infecțioasă, trombus intracavitar post-infarct miocardic anterior. • *extracardiacă*: tromboză la nivelul anevrismelor aortice sau arteriale periferice, plăci de aterom cu embolizarea unui fragment, embolii paradoxale de la nivelul sistemului venos profund, prin *foramen ovale* patent. 5-10% dintre embolii au origine necunoscută, numite embolii criptogene.
Tromboza: • pe vas nativ – cu leziuni aterosclerotice (BAP) sau cu anevrism arterial (de exemplu, anevrism popliteal) • pe grefă (autologă venoasă, protetică, stent) • în stările de hipercoagulabilitate – de exemplu, trombofilie, sindromul antifosfolipidic, neoplasm
Disecția de aortă cu progresiune spre vasele membrelor
Sindromul de compartiment (compresiune) al arterei poplitee
Traumatisme ale membrului inferior
Ergotism
Edeme masive, asociate trombozelor venoase profunde, cu compresiunea vascularizației arteriale
Iatrogenă

Este de preferat amputarea sub nivelul genunchiului, pentru prezervarea articulaţiei genunchiului, pentru protezare şi funcţionalitate mai bune. În cazul pacienţilor imobilizaţi la pat, se preferă amputaţia femurală, având şanse mai bune de vindecare.[3]

Ischemia arterială acută (IAA) a membrului inferior

Ischemia arterială acută (IAA) a membrului inferior este definită prin scăderea acută a fluxului de sânge de la nivelul membrului inferior, ce duce la ischemie (cu trecerea de la metabolismul aerob la cel anaerob) şi afectarea viabilităţii tisulare. Etiologia este multiplă şi include reducerea marcată a fluxului arterial, prin ocluzia patului arterial în context de: tromboze, embolusuri şi compresiune (intrinsecă sau extrinsecă) (Tabelul 12). Cel mai frecvent loc de blocare a embolusurilor este la nivelul bifurcaţiilor arteriale, şi anume la nivelul arterei femurale comune (bifurcaţia femurală) şi al arterei poplitee (bifurcaţia trunchiului tibio-peronier).[1,3]

Ischemia arterială acută poate apărea atât la pacienţii care au fost asimptomatici şi fără patologie aterosclerotică, cât şi la cei cu BAP documentată şi simptomatică. Este important de avut în vedere mecanismul de producere a ocluziei şi prezenţa patologiei vasculare arteriale asociate. Aşadar, pacienţii cu ocluzie embolică vor avea în general o evoluţie mai nefavorabilă, fiind deseori pacienţi fără afectare vasculară ischemică anterioară şi fără colaterale dezvoltate; totodată, ischemia se produce brusc. Ocluziile, cu cât sunt situate mai proximal, cu atât sunt mai periculoase, afectând un teritoriu tisular mai mare.[1,2,3]

Primele organe afectate sunt nervii şi muşchii (în 6-8 ore) şi mai tardiv tegumentele. Odată apărută ischemia musculară, apare eliberarea mioglobinei în circulaţie (rabdomioliză), care ajunge la nivel renal şi precipită, ducând la insuficienţă renală acută. Totodată, ischemia duce la formarea radicalilor liberi, creşterea potasiului seric şi apariţia acidozei, cu posibila afectare a ritmului cardiac, a stării cognitive şi depresie cardio-respiratorie.[1]

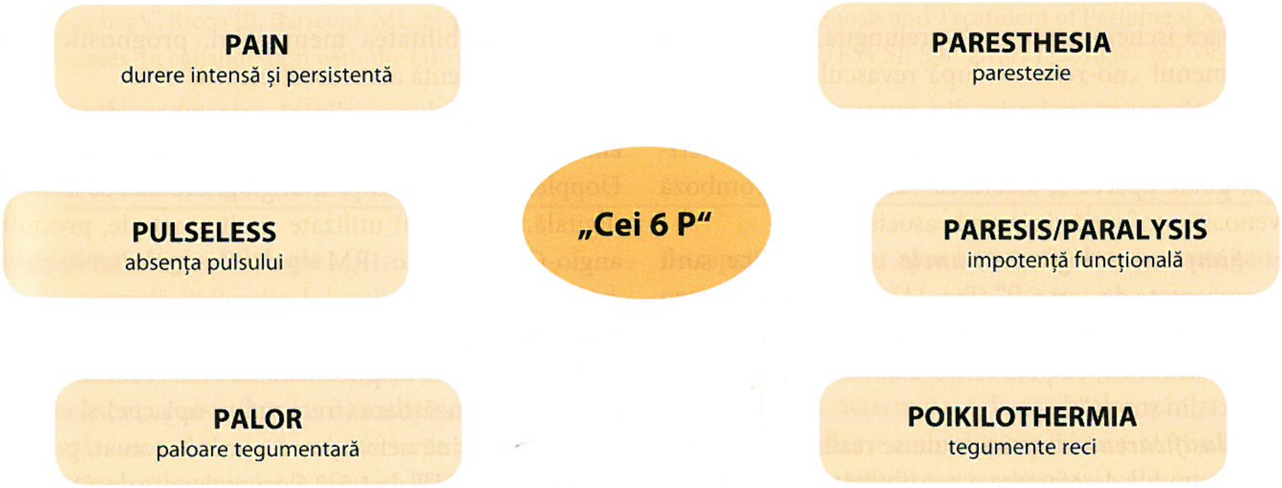


FIGURA 11. Simptomatologia ischemiei acute arteriale („cei 6 P")

TABELUL 13. Categoriile clinice ale ischemiei acute a membrului inferior

Grad	Categorie	Pierderea sensibilității	Deficit motor	Prognostic
I	Viabil	Fără	Fără	Fără risc imediat
IIA	Cu risc intermediar	Fără sau minimă (degete)	Fără	Salvabil, dacă este tratat prompt
IIB	Cu risc crescut	Mai mult decât degetele	Ușor/moderat	Salvabil, dacă este revascularizat prompt
III	Ireversibilă	Profundă – anestezie	Profund – paralizie (*rigor*)	Pierdere majoră de țesut, afectare nervoasă permanentă inevitabilă

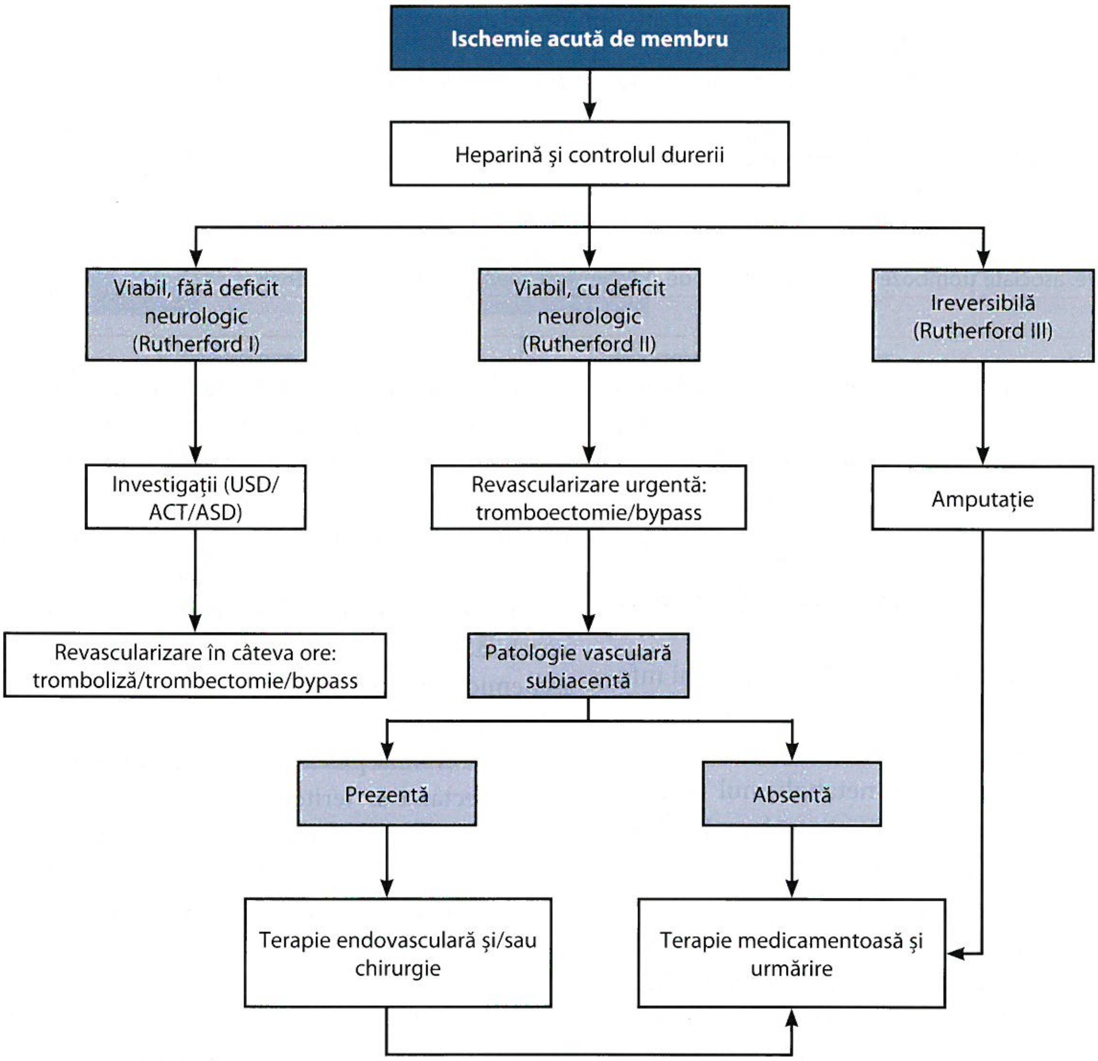

Ischemie acută de membru
Heparină și controlul durerii
Viabil, fără deficit neurologic (Rutherford I)
Viabil, cu deficit neurologic (Rutherford II)
Ireversibilă (Rutherford III)
Investigații (USD/ACT/ASD)
Revascularizare urgentă: tromboectomie/bypass
Amputație
Revascularizare în câteva ore: tromboliză/trombectomie/bypass
Patologie vasculară subiacentă
Prezentă
Absentă
Terapie endovasculară și/sau chirurgie
Terapie medicamentoasă și urmărire

FIGURA 12. Terapia ischemiei acute de membru.
USD, ultrasonografie Doppler; ACT, angiografie prin tomografie computerizată; ASD, angiografie cu substracție digitală (modificat după [3])

Dacă ischemia este mult prelungită, poate aparea fenomenul „no-reflow“ după revascularizare, adică circulația nu se mai reia, din cauza afectării ireversibile a microcirculației. Pe lângă afectarea arterială, poate apărea și afectarea venoasă, cu tromboză venoasă profundă și riscurile asociate.[1]

Simptomatologiași ***semnele*** caracteristice sunt reprezentate de „cei 6 P“ (Fig. 11) și apar întotdeauna distal de nivelul obstrucției. Se asociază tegumentele marmorate, cu pete eritro-cianotice și cianoza cu aspect „în șosetă“.[1]

Clasificarea ischemiei acute se realizează în funcție de gradul de afectare a sensibilității și motricității (Tabelul 13). În funcție de această clasificare se stabilește viabilitatea membrului, prognosticul și nivelul de urgență al revascularizării.[3]

Dacă suspiciunea clinică este mare, ***diagnosticul*** se stabilește cel mai adesea prin ultrasonografie Doppler arterială sau prin angiografie cu substracție digitală, deși pot fi utilizate și alte metode, precum angio-CT sau angio-IRM.

Tratament

Odată stabilit diagnosticul, trebuie realizată analgezia corespunzătoare (frecvent cu opiacee) și administrată heparină nefracționată pe injectomat, pentru menținerea APTT de 1,5-2,5 ori mai mare decât intervalul de referință. Totodată, se va asigura poziția declivă a membrului afectat și menținerea temperaturii optime.[1,3]

Ischemia acută fară afectare neurologică are indicație de revascularizare în câteva ore, însă cea cu afectare neurologică trebuie să beneficieze de revascularizare urgentă. Opțiunile sunt multiple, de la tromboliză arterială selectivă transcateter, la extracția mecanică percutanată a trombusului sau tromboaspirația percutanată, trombectomie chirurgicală și chiar bypass arterial (sau o combinație între extracția percutanată și tromboliza selectivă). Alegerea este dată de localizarea afectării, comorbiditățile pacientului și experiența centrului. În general, tromboliza selectivă se utilizează la cazurile mai puțin severe, în schimb la ischemiile avansate se preferă extracția trombusului, tromboaspirația sau trombectomia chirurgicală. Totodată, în cazul intervențiilor percutanate, după extracția trombusului se indică tratarea leziunilor arteriale existente cu terapie endovasculară. În cazul emboliilor certe se poate practica și trombembolectomia cu sondă Fogarty. Merită menționat că, dacă se optează pentru intervenție chirurgicală, nu se vor folosi grefe venoase de la nivelul segmentului afectat, din cauza posibilității de a fi afectate și ele de ischemie.[3]

O complicație de temut în cazul revascularizarii ischemiilor îndelungate este apariția sindromului de compartiment post-reperfuzie. Pentru a preveni apariția acestuia și afectarea ireversibilă a țesuturilor, se recomandă realizarea fasciotomiilor în cele 4 compartimente gambiere.[3]

Prognosticul pacienților depinde de cauza care a provocat evenimentul, de prezența colateralelor și, mai ales, de timpul scurs de la debutul simptomatologiei.[1]

Fără tratament, evoluția este spre gangrenă, complicații sistemice precum sepsis, insuficiență multiplă de organ și deces. Chiar și cu tratament adecvat, prognosticul este de obicei rezervat, deoarece pacienții sunt în general vârstnici, cu multiple patologii cardiovasculare, iar supraviețuirea la 5 ani este de maximum 45%.[1]

DE REȚINUT

- Majoritatea pacienților cu BAP sunt asimptomatici, semnele clinice pot avea mari variații, iar simptomele atipice sunt frecvente.
- Capacitatea de mers trebuie evaluată pentru a dezvălui BAP clinic mascată.
- Indicele gleznă-braț (IGB) este testul de primă linie indicat pentru screeningul și diagnosticul BAP, iar ultrasonografia duplex este metoda imagistică de elecție.
- La pacienții cu claudicație intermitentă, prevenția și exercițiile fizice reprezintă elementele-cheie în tratament.
- Medicamentele antitrombotice sunt indicate la pacienții cu BAP simptomatică.
- Stratificarea riscului în ischemia arterială critică se face în funcție de severitatea clinică, prezența leziunilor sau a infecției.
- Revascularizarea este recomandată, dacă este fezabilă.
- Ischemia acută a membrelor, însoțită de deficit neurologic, necesită revascularizarea de urgență.

Bibliografie

1. Ginghină C, Vinereanu D, Popescu B, et al. Manual de cardiologie. București. Editura Medicală. 2020
2. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison. Medicina cardiovasculară. București. Editura ALL. 2013
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018;39:763 -821

Boala arterială a membrului superior

Simptomatologie. Etiologie

Este variată, în funcție de localizarea leziunii. Astfel, afectarea proximală determină o diferență de tensiune arterială (TA) între cele două brațe și diminuarea sau chiar absența pulsurilor, iar auscultatoriu apar sufluri cervicale sau subclaviculare. Afectarea arterială poate duce în cazurile severe și la afectarea nervilor. În leziunile de la nivel distal, simptomul principal este durerea de repaus și mai rar apar leziuni tisulare precum gangrena sau necroza.[1,2]

Etiologia diferă față de cea din boala arterială periferică a membrelor inferioare, în care majoritatea cazurilor sunt determinate de ateroscleroză. În cazul afectării arterelor membrelor superioare, ateromatoza afectează preponderent arterele proximale: trunchiul brahio-cefalic, arterele subclaviculare și axilare. Printre

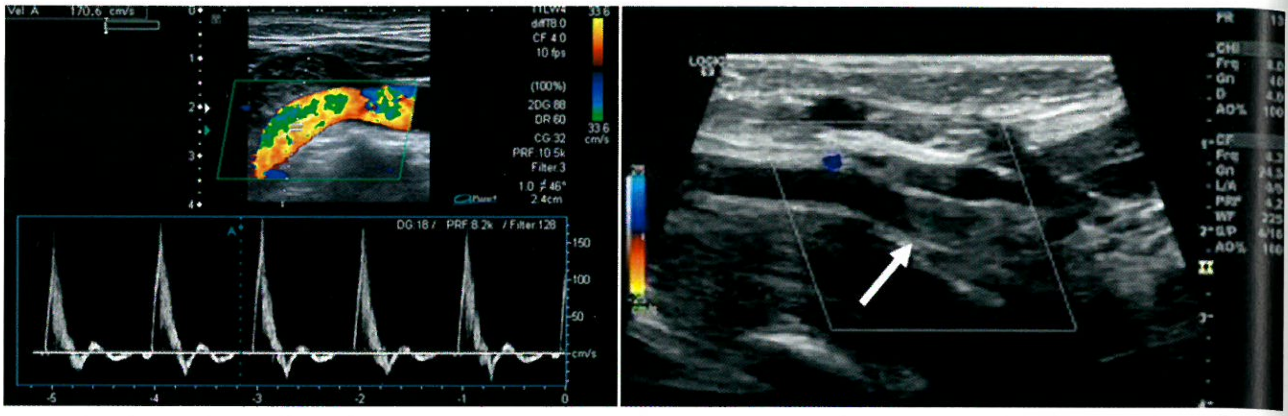


FIGURA 13. Ecografie arterială a membrului superior: a) stenoza arterei suclavii stângi proximal, cu Doppler color turbulent și accelerare sistolică; b) ocluzie aterotrombotică arteră brahială dreaptă (săgeata albă), cu absența semnalului color.

etiologiile afectării arteriale proximale se numără arterita cu celule gigante, boala Takayasu, fibroza post-iradiere, embolia și displazia fibromusculară. Arterele distale, precum cele de la nivelul mâinii, sunt afectate de numeroase patologii, precum boala Buerger (trombangeita obliterantă), boli de țesut conjunctiv, diabetul zaharat, sindroame mieloproliferative, status de hipercoagulabilitate, traumatisme repetate, injecții intraarteriale, droguri citotoxice etc. Leziunile iatrogene pot afecta orice parte a axului arterial.[2]

Diagnostic

Se stabilește prin metode imagistice precum ultrasonografia Doppler arterială, angiografia prin tomografie computerizată (angio-CT) și prin rezonanță magnetică (angio-IRM).

Ecografia Dopper arterială va evidenția velocități ridicate la nivelul stenozei >50%. Dacă stenozele sunt >70%, se poate obiectiva un flux monofazic poststenotic și un flux redus la nivelul arterei vertebrale de aceeași parte (în cazul stenozelor proximale la emergența arterei vertebrale). Totodată, stenozele trunchiului brahiocefalic drept duc la scăderea velocităților la nivelul arterelor membrului superior și al arterei carotide comune homolaterale. Oricând se constată modificări sugestive de stenoze arteriale se indică realizarea angio-CT sau a angio-IRM (Fig. 13).[1]

TABELUL 14. Indicațiile de revascularizare în caz de stenoză de arteră subclavie, fără simptome

Pacient cu stenoză de arteră subclavie – fără simptome
Pacient cu bypass coronarian cu arteră mamară internă ipsilaterală, la care se constată ischemie miocardică
Pacient cu indicație de bypass coronarian cu arteră mamară internă ipsilaterală
Pacient cu fistula arterio-venoasă pentru dializă, localizată pe aceeași parte
Pacient cu stenoze bilaterale, pentru monitorizarea tensiunii arteriale

Deși se consideră a fi „standardul de aur", ***angiografia*** radioscopică (cu substracție digitală), se recomandă a fi utilizată doar când se combină cu terapiile endovasculare. Aceasta este înlocuită de tehnici noninvazive precum ***angiografia CT și IRM,*** care reușesc foarte bine să caracterizeze leziunile. Pentru afectările vasculare de tip inflamator (de exemplu, boala Takayasu) se poate utiliza ***tomografia cu emisie de pozitroni*** (PET/PET-CT).[1]

Tratament

În cazul în care pacientul prezintă boală arterială a membrelor superioare, se va indica managementul și controlul factorilor de risc (fumat, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat etc.). În continuare, terapia depinde de prezența sau absența simptomelor.

Pacienții cu stenoze la nivelul arterei subclavii, fără simptomatologie, au indicație de revascularizare în anumite cazuri (Tabelul 14). În cazul pacienților simptomatici, cu atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral, sindrom de furt subclavicular (inversarea fluxului în artera vertebrală de aceeași parte, pentru asigurarea fluxului membrului superior), manifestări de ischemie miocardică (prin furt subclavio-coronarian), disfuncția fistulei arterio-venoase de aceeași parte sau calitate a vieții scăzută, este indicată realizarea revascularizării.[1]

În ceea ce privește metodele de revascularizare, în general se optează pentru angioplastia percutanată cu implantare de stent, dar uneori, în caz de risc chirurgical scăzut, cazul se poate trata chirurgical, prin diverse metode (transpoziție subclavio-carotidiană, bypass carotido-subclavicular cu grefă protetică sau bypass extra-toracic extra-anatomic).[1]

În cazul în care niciuna dintre metodele de revascularizare nu este realizabilă, se poate recurge la terapia medicamentoasă cu prostacicline intravenos sau la simpatectomie.

Trombangeita obliterantă (boala Buerger)

Trombangeita obliterantă este o boală inflamatorie vasculară ce afectează arterele și venele de dimensiuni mici și medii (alături de nervi), în special de la nivelul extremităților, cu implicarea mai rară a vaselor viscerale sau cerebrale. Ca factori de risc se menționează fumatul de tutun și canabis și vârsta tânără (<50 de ani)[3].

Afectarea vasculară este dată de inflamația segmentară, cu apariția de tromboze și ocluzia vaselor. La nivel histopatologic, trombusul intraluminal are un conținut crescut de celule inflamatoare, fără necroză fibrinoidă sau afectare a laminei elastice interne.[3]

Simptomatologia

Simptomele cele mai frecvente sunt durerea de tip ischemic la nivelul extremităților, acompaniată de ulcere sau gangrene ale degetelor.

Diagnostic

Se poate stabili, în primul rând, clinic. Pacienții trebuie să aibă vârsta <50 de ani, să fie fumători activi (sau cu istoric recent de fumat), să prezinte ischemie distală la nivelul extremităților (prin teste vasculare) și, de asemenea, să se excludă alte cauze posibile de ischemie (alte boli autoimune, trombofilie, diabet sau surse embolice).[3]

Dacă diagnosticul clinic nu este clar, se poate recurge la metode imagistice. În acest caz, angiografia CT și IRM nu sunt îndeajuns de exacte pentru caracterizarea leziunilor de la nivelul vaselor mici și mijlocii, motiv pentru care se indică realizarea angiografiei prin substracție digitală pentru toate membrele (atât superioare, cât și inferioare).[3]

Caracteristic pentru trombangeita obliterantă este afectarea segmentară a vaselor mici și mijlocii (de la nivel palmar, radial, ulnar, plantar, tibial, peronier), absența aterosclerozei, absența surselor tromboembolice și prezența de colaterale în jurul arterelor ocluzionate.[3]

Există similarități imagistice între cei cu trombangeită obliterantă și consumatorii de amfetamină, cocaină și canabis, putând duce la un diagnostic eronat. De aceea, este recomandat examenul toxicologic tuturor pacienților cu modificări imagistice sugestive de boală Buerger.[3]

Management

Are în prim-plan abandonarea fumatului, existând un risc de amputație de aproximativ 50% în caz de continuare a consumului de tutun. Terapia medicamentoasă include blocantele de canale de calciu (pentru efectul vasodilatator) sau, câteodată, chiar perfuzii cu prostaglandine ori tratament cu inhibitori de fosfodiesterază. [3]

Tulburările vasculare funcționale

a) Boala Raynaud

Fenomenul Raynaud reprezintă un răspuns vascular exagerat la frig sau în situații de stres (cu prezența vasoconstricției arterelor degetelor și arteriolelor cutanate), localizat la nivelul degetelor de la mâini sau picioare.

Caracteristic pentru fenomenul Raynaud sunt episoadele în care, post-expunere la suprafețe sau locuri cu temperaturi scăzute, degetele devin reci și își schimbă culoarea. Întâi, din cauza vasoconstricției, ele devin palide („atacul alb"), mai apoi devenind cianotice din cauza hipoxiei tisulare („atacul albastru"), iar în final, în urma revenirii fluxului sangvin, apar eritematoase. Pe langă schimbările de culoare ale tegumentelor, sindromul Raynaud asociază și durere marcată la nivelul părților afectate. Episoadele pot dura 15-20 de minute sau pot fi mai lungi, ducând uneori chiar la afectare tisulară (ulcerații sau gangrene).[4,5]

Diagnosticul este în general unul clinic și presupune răspunsul la trei întrebări:[4,5]

1) Sunt degetele anormal de sensibile la rece?
2) Când sunt expuse la frig, degetele își schimbă culoarea?
3) Dacă își schimbă culoarea, degetele devin: albe, cianotice/violacee sau ambele?

Dacă răspunsul la primele două întrebări este afirmativ, iar la al treilea se descrie o schimbare de culoare de la palid la cianotic, atunci diagnosticul este pozitiv. În caz contrar, pacientul trebuie monitorizat pentru evoluția simptomatologiei.[4,6]

Metodele imagistice nu sunt necesare în general, dar în cazul în care episoadele sunt atipice, pot fi realizate pentru determinarea altor cauze de tulburări vasculare.

Fenomenul Raynaud se **clasifică** în: primar (denumit și boala Raynaud idiopatică) și secundar (manifestat la pacienții cu alte patologii asociate). Boala primară apare în general la femeile în vârstă de 15-30 de ani și în familiile în care există un istoric pozitiv pentru aceeași patologie. În cazul în care pacientul prezintă caracteristicile specifice fenomenului Raynaud, este indicată realizarea de investigații suplimentare, pentru descoperirea unor posibile patologii asociate (Tabelul 15). Totodată, se vor căuta și alți factori agravanți, precum medicamente sau toxine vasoconstrictoare. Dacă pacientul nu prezintă

TABELUL 15. Patologiile care asociază fenomenul Raynaud[5,7]

Patologiile care asociază fenomenul Raynaud
Sclerodermia sistemică
Lupusul eritematos sistemic
Bolile mixte de țesut conjunctiv
Dermatomiozita/polimiozita
Sindromul Sjögren
Sindromul paraneoplazic
Crioglobulinemia
Gamapatia monoclonală
Trombangeita obliterantă

patologii care asociază fenomenul Raynaud, atunci se consideră că acesta este de tip primar.[5,7]

Managementul pacienților cu fenomene Raynaud presupune măsuri generale, acompaniate uneori de tratament farmacologic.

Măsurile generale presupun evitarea factorilor favorizanți sau vasoconstrictori, precum locurile reci sau expunerea mâinilor/picioarelor la frig și menținerea lor calde, evitarea situațiilor stresante, evitarea medicamentelor vasoconstrictoare și sistarea fumatului.[4]

În cazul pacienților cu fenomene Raynaud fără complicații (fără ulcere sau pierderi tisulare), se va recurge mai întâi la măsuri generale și apoi la un medicament din clasa blocantelor de canale de calciu (BCC) dihidropiridinice cu durată lungă de acțiune (amlodipină 5-20 mg/zi, nifedipină 30-120 mg/zi). Se va începe cu cea mai mică doză, iar dacă simptomatologia nu este controlată, se va crește doza treptat, dar nu mai repede de 7-10 zile (preferabil 4 săptămâni). BCC scad frecvența episoadelor, severitatea lor și ameliorează durerea și dizabilitatea produse. Totuși, este necesară monitorizarea atentă a tensiunii arteriale până la stabilirea unei doze fixe tolerabile.[4]

Dacă BCC nu se pot administra sau nu sunt tolerate, opțiunile sunt inhibitorii de fosfodiesterază (iPDE) tip 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), nitrații aplicați topic (nitroglicerină 2%), losartan sau fluoxetine, în funcție de patologiile asociate. Nitrații se vor evita în cazul în care pacienții prezintă insuficiență cardiacă acută/cronică, hipotensiune arterială, hipertensiune pulmonară sau sunt sub tratament cu iPDE.[4] În cazul în care simptomatologia nu este controlată cu BCC, se poate adăuga planului de tratament un iPDE sau un nitrat topic. Pacienții cu ischemie refractară sau progresivă pot beneficia de simpatectomie digitală.[4,8]

În cazurile în care se prezintă cu ischemie acută severă, cu semne de afectare tisulară sau durere foarte marcată și de durată, pacientul trebuie spitalizat. Este importantă excluderea altor cauze de ischemie. Tratamentul presupune păstrarea membrelor la căldură, terapie antialgică și administrarea BCC oral (amlodipină 5 mg sau nifedipină 30 mg) ori a nitraților topici. Dacă acestea nu ameliorează starea, se vor administra prostaglandine intravenos, preferabil prostaciclină (epoprostenol) sau analogi de prostaciclină (iloprost, treprostinil).[4,8]

Totuși, dacă tratamentul cu prostaglandine nu este disponibil, se poate recurge la un blocaj nervos local sau regional (preferabil degetul sau încheietura mâinii), care ameliorează atât circulația, cât și durerea.[4,8]

Prognosticul pacienților cu fenomen Raynaud primar este bun, în general beneficiind de tratamentul medicamentos. În schimb, pacienții cu fenomen Raynaud secundar sunt mai predispuși la fenomene severe de ischemie și la boală progresivă.[4]

b) Acrocianoza

Acrocianoza este o patologie vasculară funcțională periferică, caracterizată de o colorație albăstruie persistentă a mâinilor și picioarelor (mai rar urechi, nas, buze), în general simetrică și nedureroasă. La fel ca și fenomenul Raynaud, acrocianoza este agravată de expunerea la rece, dar diferența este că aceasta nu trece prin starea intermediară de paloare și este simetrică. Asociat, acrocianoza poate prezenta hiperhidroza mâinilor și picioarelor.

Mecanismul prin care apare (cel mai probabil) este reprezentat de vasospasmul cronic al arterelor și arteriolelor cutanate mici, asociat dilatării compensatorii din capilare și venulele post-capilare, cauzând astfel cianoză și sudorație.[9]

Există două **tipuri** de acrocianoză: primară și secundară unor afecțiuni psihiatrice, neurologice, autoimune, infecțioase, metabolice etc.[9]

În general, patologia nu determină alte simptome pe lângă colorația tegumentară, motiv pentru care **tratamentul** nu este necesar, în afară de evitarea locurilor reci și purtarea de mănuși, șosete sau pantofi izolați. Totuși, în cazurile severe se poate încerca tratamentul medicamentos oral cu BCC sau blocante alfa adrenergice (prazosin) ori tratamentul topic cu derivați de acid nicotinic și minoxidil. Rareori poate fi necesară simpatectomia locală.[9]

Prognosticul este bun în general, cazurile cu afectare tisulară fiind rare.

c) *Livedo reticularis*

Livedo reticularis reprezintă colorația cianotică cu aspect reticular (ca o plasă sau dantelă), ce înconjoară porțiuni palide de tegument. Acesta este cauzat de circulația anormală la nivel tegumentar (mai adesea la membrele inferioare) și apare mai frecvent la femeile tinere. Vascularizația tegumentară arterială are formă conică, cu vârful în dermul profund și vasele mai mici ramificate superficial și spre periferia „conului". Vascularizația arterială este mai redusă la periferie, în schimb plexurile venoase sunt mai bine reprezentate. Așadar, orice patologie care scade fluxul de sânge la nivel tegumentar și crește cantitatea de hemoglobină dezoxigenată poate produce acest aspect de *livedo reticularis*. Asociat, pacienții pot prezenta și parestezii sau hipoestezii.[10,11]

Clasificarea este dată de caracteristicile particulare fiecărei forme de *livedo reticularis* și amintim[10,11]:

- *cutis marmorata* – în general la nou-născuți și la o parte dintre adulți (preponderent femei), la expunerea la frig; este uniformă, simetrică, reversibilă.
- *livedo reticularis* primar (idiopatic) – prezent la adulți și poate fi și persistent; necesită excluderea altor cauze.
- *livedo racemosa* (*livedo reticularis* secundar) – ireversibil. Este asociat altor patologii, cel mai adesea sindromului antifosfolipidic primar (25% din cazuri) sau în cadrul lupusului eritematos sistemic (70% din cazuri).

Diagnosticul este în general unul clinic, însă întotdeauna trebuie căutate patologii care pot avea dreptmanifestare *livedo reticularis*. Este recomandată dozarea anticorpilor specifici sindromului antifosfolipidic (anticoagulantul lupic, anticorpii anti-cardiolipină IgG și IgM, anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I IgG și IgM). Dacă suspiciunea de *livedo reticularis* de cauză secundară este mare, se poate recurge la recoltarea de multiple biopsii cutanate, pentru obiectivarea modificărilor histologice tipice de vasculopatie.[11,12]

Managementul pacienților este legat în general de stilul de viață și presupune evitarea locurilor reci, ridicarea membrelor inferioare și purtarea ciorapilor compresivi. În general, odată cu înaintarea în vârstă are loc ameliorarea aspectului. Totuși, din motive estetice, poate fi necesară folosirea medicației vasodilatatoare. La pacienții cu *livedo racemosa* trebuie diagnosticată și tratată patologia de fond. În cadrul recomandărilor amintim și sistarea fumatului, pentru reducerea riscului de evenimente vasculare (de exemplu, accident vascular cerebral, infarct miocardic acut)[10,11].

Bibliografie

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018;39:763 –821.
2. Ginghina C, Vinereanu D, Popescu B, et al. Manual de cardiologie. București. Editura Medicală. 2020
3. Rivera-Chavarria IJ, Brenes-Gutierez JD. Thromboangiitis obliterans (Buerger/s disease). *Ann Med Surg (Lond).* 2016;7:79-82.
4. Herrick AL. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(12):317-329.
5. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-raynaud-phenomenon?search=raynauds%20treatment&topicRef=7540&source=see_link
6. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=RHEUM%2F132060&topicKey=RHEUM%2F7543&search=raynaud%20disease&rank=1~150&source=see_link
7. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=RHEUM%2F132062&topicKey=RHEUM%2F7543&search=raynauds%20treatment&source=see_link
8. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-raynaud-phenomenon-refractory-or-progressive-ischemia?search=raynauds%20treatment&topicRef=7540&source=see_link
9. Das S, Maiti A. Acrocyanosis: an overview. *Indian J Dermatol.* 2013;58(6):417-20.
10. Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. Livedo reticularis: A review of the literature. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(5):315-21.
11. https://dermnetnz.org/topics/livedo-reticularis
12. https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-antiphospholipid-syndrome?search=antiphospholipid%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#

Ischemia mezenterică (boala arterială mezenterică)

Ischemia mezenterică acută (IMezA) și infarctul mezenteric

Ischemia mezenterică acută (IMezA) este **definită** ca sistarea bruscă a fluxului sangvin mezenteric, ca urmare a ocluziei tromboembolice a arterei mezenterice superioare (AMS), cu dezvoltarea rapidă (câteva minute în embolism) sau mai lentă (câteva ore în aterotromboză) a simptomelor specifice ischemiei splanhnice[1].

1% din pacienții spitalizați cu diagnosticul de abdomen acut prezintă IMezA de etiologie arterială. Prevalența patologiei în populație s-a dovedit a fi mai mare decât incidența calculată după cazurile de spitalizare urgentă, IMezA fiind deseori o cauză de deces necunoscută. Incidența crește odată cu vârsta și ajunge până la 10% în rândul pacienților >70 de ani. Se așteaptă creșterea acestor cifre în următorii ani, din cauza îmbătrânirii generale a populației[1].

Etiopatogenie

IMezA netratată va duce la necroza peretelui intestinal, la un răspuns inflamator sistemic copleșitor și, în final, la deces. Intervenția precoce poate rupe acest lanț patologic și ajută la recuperarea completă a pacientului, pe când eșecul în recunoașterea unui episod de IMA, înainte de instalarea necrozei de perete intestinal, este responsabil de mortalitatea înaltă din cadrul acestei patologii[1].

Datorită colateralelor extensive în circulația mezenterică, cu trunchiul celiac (TCe) sau cu artera mezenterică inferioară (AMI), ocluzia duce rareori la infarct intestinal. 75% din sângele mezenteric este localizat în mucoasa și submucoasa intestinului. Peretele intestinal poate supraviețui în cazul reducerii cu 75% a fluxului sangvin timp de 12 ore, fără a suferi leziuni semnificative, pe când întreruperea totală a fluxului sangvin produce leziuni ireversibile la nivelul peretelui în doar 6 ore.[1,2]

Sunt cunoscute patru forme etiologice de IMezA: embolia arterială, tromboza arterială, tromboza venoasă și ischemia mezenterică non-ocluzivă sau vasoconstricția spanhnică. Evaluarea clinică a pacientului nu face posibilă diferențierea dintre cele patru forme etiologice, cu toate acestea, fiecare din formele existente a fost asociată cu anumite caracteristici și factori de risc.

Evoluția depinde foarte mult de timpul până la diagnosticare și de suspiciunea clinică.

În circa 80% din cazuri, ocluzia embolică acută a AMS se asociază cu ***triada clinică***: durere abdominală severă, disproporționată față de examenul clinic puțin modificat, intestinul golit (prin vărsături și diaree) și prezența unei surse de embolie (de exemplu, fibrilație atrială, de aceea este utilă evaluarea altor teritorii care pot fi afectate). Ocluzia trombotică acută a AMS survine în contextul unei stenoze/ocluzii ostiale, cu sau fără factori circulatori generali, cum ar fi deshidratarea, scăderea debitului cardiac sau hipercoagulabilitatea[2].

Pacienții au adesea **simptome** mai vechi de ischemie mezenterică cronică (IMezC), alte manifestări aterosclerotice și istoric de tabagism.

Investigații paraclinice

- ***Analize de laborator***

Deși D-dimerii sunt foarte sensibili (96%), nu au specificitate (40%), fiind utili ca test de excludere. Nu există alți biomarkeri serici patognomonici pentru IMezA. Leucocitoza și hemoconcentrația sunt prezente. Lactatul este metabolizat eficient de ficat, nefiind o modificare precoce; este crescut numai după ce s-a produs gangrena intestinală.[1,2]

- ***Explorări imagistice***

Radiografia abdominală simplă nu este specifică. Dacă este normală, nu exclude diagnosticul.

CT de înaltă rezoluție este investigația majoră pentru diagnosticarea în timp util a IMezA, acuratețea în diagnosticarea ocluziei acute a AMS fiind înaltă (sensibilitate și specificitate 95%). Creatinina este frecvent crescută, dar nu trebuie să contraindice CT în caz de suspiciune clinică. Examinarea CT a intestinului (faza venoasă) poate arăta îngroșarea peretelui, dilatare, pneumatoză intestinală, aer în sistemul venos port, edem mezenteric, ascită.[2]

Examinarea ultrasonografică sau *angiografia invazivă* nu au niciun rol în diagnosticarea IMezA. IRM este rareori disponibilă, de aceea nu a fost investigată precizia sa diagnostică.

Tratament

Majoritatea pacienților cu ocluzie acută a AMS necesită revascularizarea imediată pentru a supraviețui. Aproximativ 20-30% din bolnavi pot supraviețui numai cu rezecție intestinală, în special în caz de embolie distală. În alte cazuri trebuie încercată revascularizarea. Există controverse privind faptul dacă mai întâi ar trebui să fie efectuată revascularizarea sau inspecția laparoscopică a intestinului (cu posibila rezecție). Datele sugerează că revascularizarea trebuie încercată prima, cu excepția cazurilor cu peritonită gravă și șoc septic[2].

O altă controversă este dacă mai întâi se încearcă intervenția chirurgicală deschisă sau terapia endovasculară a AMS ocluzionate. Intervenția hibridă este o alternativă, cu stentare operatorie mezenterică retrogradă, AMS fiind puncționată în abdomenul deschis, urmată de stentare. În cazul ocluziei embolice, revascularizările prin tehnici chirurgicale deschise și endovasculare par a fi la fel de bune, în timp ce în ocluzia trombotică, terapia endovasculară este asociată cu rate mai scăzute ale mortalității față de rezecțiile intestinale. Importantă este salvarea vieții prin restabilirea fiziologiei normale cât mai repede posibil, evitând astfel procedurile inutile, consumatoare de timp. Deși laparotomia nu este obligatorie după terapia endovasculară la pacienții cu IMezA, adesea este necesară pentru inspectarea intestinului. În acest context, laparotomia secundară este indicată și după revascularizarea deschisă. Efectuarea trombolizei intraarteriale pe cateter a AMS a avut rezultate bune. Complicațiile cu sângerare severă sunt rare, exceptând cazurile de gangrenă a mucoasei intestinale[2].

Ischemia mezenterică cronică (IMezC)

Definiție

Boala arterială sau ischemia mezenterică cronică cuprinde stenoza ori ocluzia cronică a trunchiului celiac sau a arterelor mezenterice. Prevalența acesteia crește odată cu vârsta, în special în prezența altor boli aterosclerotice (BAP) și a anevrismelor aortice abdominale (AAA).[2]

Diagnostic

Simptomele clasice ale IMezC sunt durerea abdominală postprandială, pierderea în greutate, diareea sau constipația. Pentru evitarea durerii, pacientul nu mănâncă, deși apetitul nu este afectat (spre deosebire de pacienții neoplazici). Ca și în cazul IMezA, suspiciunea clinică este cheia pentru diagnosticul precoce și salvator de viață. Examinarea abdominală poate dezvălui un suflu arterial. Modificările nespecifice ale probelor de laborator includ anemia, leucopenia, anomaliile electrolitice și hipoalbuminemia secundară malnutriției.[2]

Explorări imagistice

Ultrasonografia duplex abdominală este adesea explorarea imagistică de prima intenție și are avantajele de a realiza evaluarea fluxului și măsurătorile presiunii post-stenotice doar în segmentele vasculare proximale, în timp real, dar depinde de ochiul și experiența examinatorului. Se adaugă măsurarea peretelui intestinal, identificarea prezenței colecțiilor peritoneale, dar examinarea poate fi îngreunată de prezența gazelor intestinale. Când se ia decizia de tratament a IMezC este necesară cartografierea anatomică a leziunilor, folosind ***CT*** (standardul de aur). Nu există studii care să compare CT cu IRM sau cu ecografia.[1,2]

Tratament

Nu există indicații pentru revascularizarea profilactică la pacienții cu boală asimptomatică. În IMezC simptomatică nu se recomandă întârzierea revascularizării pentru îmbunătățirea statusului nutrițional. Întârzierea revascularizării a fost corelată cu deteriorarea clinică, infarctul intestinal și septicemia din cauza complicațiilor legate de cateter. Numărul revascularizărilor mezenterice a crescut de 10 ori în ultimul deceniu, ca urmare a îmbunătățirii diagnosticului și imagisticii, precum și a utilizării terapiei endovasculare, ca tratament mai puțin invaziv. Angioplastia și stentarea au devenit prima opțiune, chirurgia deschisă rămânând rezervată pentru pacienții cu terapie endovasculară eșuată.[2]

Bypassul mezenteric deschis oferă o patență mai bună, rate mai mici de reintervenție și o perioadă mai lungă fără recurența simptomelor. Nu există o recomandare în favoarea chirurgiei deschise sau a terapiei endovasculare ca tratament de prima linie, alternativele ar trebui discutate de la caz la caz de o echipă multidisciplinară. Angioplastia cu balon a fost înlocuită de stentarea primară. Stenturile acoperite au fost asociate cu rate mai scăzute de restenoză și recurență a simptomelor și cu mai puține reintervenții (10% față de 50%). Deși terapia endovasculară este folosită din ce în ce mai mult, chirurgia deschisă este indicată încă în următoarele cazuri: după tratamentul endovascular eșuat, fără posibilitatea repetării tratamentului endovascular; în ocluziile extinse, calcificări sau alte dificultăți tehnice; la tinerii cu leziuni non-aterosclerotice ca urmare a vasculitei sau sindroamelor aortice.[2]

După IMezA, tratamentul medical trebuie luat în calcul toată viața, incluzând modificările stilului de viață și terapia medicală optimă pentru ateroscleroză. După ocluzia embolică trebuie luat în considerare tratamentul sursei embolice și/sau terapia anticoagulantă toată viața. După tratamentul IMezC este indicat tratamentul cu antiagregante. Beneficiul potențial al dublei antiagregări plachetare nu este cunoscut.[2]

DE REȚINUT

- Boala arterială mezenterică, acută sau cronică, este subdiagnosticată și are mortalitate foarte mare.
- Premisa diagnosticării este suspiciunea clinică, urmată de imagistică.
- În multe cazuri, ar trebui avută în vedere intervenția chirurgicală endovasculară, deoarece la acești pacienți, adesea fragili, este preferată o opțiune mai puțin invazivă.
- În boala mezenterică cronică, intervenția chirurgicală deschisă are avantajul durabilității mai bune la pacienții cu speranță mare de viață.
- În ocluzia embolică acută, intervențiile chirurgicale deschise și cele endovasculare par să aibă rate similare de succes.

Bibliografie

1. Ruslan D, Cemîrtan A, Bernaz E, et al. Ischemia mezenterică acută. Ghid practic bazat pe Protocoalele internaționale de tratament. *Arta Medica.* 2018;66 (1):23-34.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018; 39:763 –821.

Capitolul 26

Hipertensiunea pulmonară

Alina Ioana Scărlătescu

Definiție

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este definită ca presiunea arterială pulmonară medie (PAPm) de peste 20 mm Hg în repaus, determinată prin cateterism cardiac drept[1]. Hipertensiunea arterială pulmonară se caracterizează prin HTP precapilară, definită ca PAPm >20 mm Hg, presiunea capilară pulmonară blocată (PCPB) <15 mm Hg și rezistența vasculară pulmonară (RVP) >2 UW, în absența altor cauze de HTP[1,2]. Este important să fie incluse RVP și PCPB în definiția HTP precapilare, pentru a putea diferenția creșterea PAP secundară bolii vasculare pulmonare de cea cauzată de bolile cordului stâng, de fluxul crescut pulmonar sau de creșterea presiunii intratoracice[1].

Toate grupurile de HTP pot avea componente pre- și postcapilare, care contribuie la creșterea PAP, prin urmare clasificarea de mai jos (Tabelul 1) se bazează pe cauza predominantă care a dus la HTP[1].

Clasificare

Clasificarea clinică a HTP în cinci categorii are drept scop gruparea condițiilor clinice asociate cu HTP bazată pe caracteristicile morfo- și fiziopatologice similare, prezentarea clinică, caracteristicile hemodinamice și tratament (Tabelul 2)[1].

O altă clasificare a HTP este cea funcțională, ce corespunde clasificării NYHA pentru insuficiență cardiacă și este utilă pentru aprecierea severității bolii (Tabelul 3)[3].

Date epidemiologice

HTP este o problemă majoră de sănătate publică, cu o prevalență de aproximativ 1% în populația globală, fiind afectate toate grupele de vârstă, în special persoanele de peste 65 de ani[1, 4]. Cea mai frecventă cauză de HTP este cea asociată bolilor cordului stâng, urmată de HTP secundară afectării pulmonare (BPOC)[4].

În cele mai multe registre, HTP idiopatică a fost subtipul cel mai frecvent întâlnit dintre cazurile de HTP din grupul 1 (50-60%), urmată de HTP asociată bolilor de țesut conjunctiv, bolilor hepatice și hipertensiunii portale[5]. HTP postcapilară este o complicație frecventă, în special în cazul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată, survenind la aproximativ 50% dintre pacienți[1]. Prevalența HTP crește odată cu gravitatea valvulopatiilor cordului

TABELUL 1. Definiția hemodinamică a HTP (adaptat după[1])

Definiție	Caracteristici hemodinamice	
HTP	PAPm >20 mm Hg	
HTP precapilară	PAPm >20 mm Hg PCPB <15mm Hg RVP >2 UW	Grupurile 1, 3, 4, 5
HTP izolată postcapilară	PAPm >20 mm Hg PCPB >15 mm Hg RVP ≤2 UW	Grupurile 2 și 5
HTP combinată pre- și postcapilară	PAPm >20 mm Hg PCPB <15 mm Hg RVP >2 UW	Grupurile 2 și 5
HTP de efort	panta mPAP/debitul cardiac >3 mm Hg/l/min. între repaus și efort	
HTP neclasificată	PAPm >20 mm Hg PCPB <15 mm Hg RVP <2 UW	

PCPB, presiunea capilară pulmonară blocată; RVP, rezistența vasculară pulmonară.

TABELUL 2. **Clasificarea clinică a HTP (modificat după [1])**

Clasificarea clinică a HTP	
GRUP 1 **Hipertensiunea arterială pulmonară**	• Idiopatică (responderi/non-responderi la testarea vasoreactivității pulmonare) • Ereditară • Asociată cu medicamente și toxine • Asociată cu: – Boli ale țesutului conjunctiv – Infecția cu HIV – Hipertensiunea portală – Boli cardiace congenitale – Schistosomiază • HTP cu afectare venoasă sau capilară • HTP persistentă a nou născutului
GRUP 2 **HTP asociată cu bolile cordului stâng**	• Insuficiență cardiacă – cu funcție sistolică păstrată (FE ≥50%) – cu funcție sistolică redusă (FE ≤40%) sau ușor redusă (FE 41–49%) • Valvulopatii ale cordului stâng • HTP postcapilară congenitală sau dobândită
GRUP 3 **HTP asociată cu boli pulmonare și/sau hipoxie**	• Boală pulmonară obstructivă sau emfizematoasă • Boală pulmonară restrictivă • Boală pulmonară cu disfuncție ventilatorie mixtă • Sindroamele de hipoventilație • Hipoxie în absența afectării pulmonare (altitudine mare) • Anomalii de dezvoltare pulmonară
GRUP 4 **HTP asociată cu obstrucție arterială pulmonară**	• HTP cronică tromboembolică • Alte cauze de obstrucție arterială pulmonară: sarcoame/angiosarcoame, alte tumori maligne (carcinom renal, uterin, tumori testiculare), tumori benigne (leiomiom uterin), arterite (fără boli de țesut conjunctiv), stenoze congenitale ale arterelor pulmonare, hidatidoze
GRUP 5 **HTP de etiologie neclară/ mecanism plurifactorial**	• Boli hematologice (anemie hemolitică cronică, boli mieloproliferative cronice) • Boli sistemice (sarcoidoză, histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans, neurofibromatoză) • Boli metabolice (glicogenoze, boala Gaucher) • Boală renală cronică cu sau fără dializă • Microangiopatie trombotică tumorală pulmonară • Mediastinită fibrozantă

TABELUL 3. **Clasificarea funcțională a HTP[3]**

Clasa funcțională	Descriere
OMS I	Fără simptome în repaus sau la efort. Activitatea fizică obișnuită nu determină apariția simptomelor (dispnee sau fatigabilitate, durere toracică sau presincopă).
OMS II	Fără simptome în repaus; limitare ușoară a capacității de efort la efectuarea activităților zilnice care determină apariția simptomelor (dispnee, fatigabilitate, durere toracică, presincopă).
OMS III	Fără simptome în repaus; limitare marcată a activității fizice; activitatea mai redusă decât cea obișnuită determină apariția simptomelor.
OMS IV	Nu se poate efectua niciun fel de activitate fără apariția simptomelor. Prezente și semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Bolnavii pot prezenta dispnee și/sau fatigabilitate în repaus.

stâng, aceasta putând fi regăsită la 50% din pacienții cu stenoză aortică simptomatică și la 60-70% din cei cu boală mitrală severă simptomatică[6]. La pacienții cu afectare pulmonară parenchimatoasă sau interstițială întâlnim de obicei HTP ușoară, chiar și în stadiile mai avansate ale bolii[7]. În ceea ce privește HTP cronică tromboembolică, numărul pacienților diagnosticați este în creștere, probabil și datorită unui screening mai activ al celor ce rămân simptomatici după embolia pulmonară[8]. HTP din grupul 5 este de obicei multifactorială și poate fi secundară creșterii presiunii pre- și postcapilare, dar și efectelor directe asupra vascularizației pulmonare, prin urmare incidența și prevalența acesteia sunt mai greu de estimat[1].

Etiopatogenie

Etiopatogenia HTP este complexă și plurifactorială. Toate formele de HTP sunt asociate cu remodelarea vasculară patologică, iar majoritatea subtipurilor implică hipertrofia celulelor musculare netede, modificări fibrotice și microtromboze ale arterelor pulmonare distale[9].

HTP arterială (grup 1) este o vasculopatie ce afectează predominant vasele mici (arteriolele pulmonare)[10]. Mecanismul exact nu este cunoscut, fiind prezente anomalii ale endoteliului arterelor pulmonare și celulelor musculare netede, care determină vasoconstricție intensă, proliferarea endotelială vasculară și a celulelor musculare netede, inflamație și tromboze, în proporții variate, toate acestea contribuind la apariția HTP[10]. Sunt activate numeroase căi ale inflamației, cu creșterea infiltrării macrofagelor, limfocitelor și TNF în regiunea perivasculară și în plasmă[11]. Acest proces duce la îngroșarea stratului mediu al peretelui arterial și la creșterea țesutului conjunctiv și a fibrelor elastice, având drept consecință obstrucția arteriolelor pulmonare, cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare[11,12]. În fiziopatologia HTP sunt implicate trei căi principale de semnalizare: calea oxidului nitric, a prostaciclinei și tromboxanului A2, și a endotelinei 1, acestea stând și la baza tratamentului în HTP arterială[13].

Arterele pulmonare principale, lobare și intralobare sunt normale fenotipic de obicei (fac excepție pacienții cu stenoze congenitale de artere pulmonare și cei cu HTP tromboembolică). Remodelarea venoasă pulmonară este o caracteristică clasică a bolii veno-ocluzive pulmonare, formă rară de HTP, care se suprapune histopatologic hemangiomatozei capilare pulmonare. În ambele forme se observă hipertrofie și/sau fibroză intimală, hemosideroză și infiltrat limfocitar.

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă stângă s-a observat arterializarea venelor pulmonare, inclusiv îngroșarea concentrică a mediei și a intimei; modificările acestea sunt strâns corelate cu presiunea arterială pulmonară[9].

Tabloul clinic

Simptome

Simptomul cel mai frecvent întâlnit este dispneea, care survine la eforturi progresiv mai mici pe parcursul evoluției bolii, până la dispnee de repaus, și este legată în mare parte de disfuncția de ventricul drept[1]. În stadiile precoce ale evoluției bolii mai putem întâlni fatigabilitate și scăderea capacității de efort, bendopnee, palpitații, hemoptizii, sincopă (în timpul sau imediat după efort)[1]. Alte simptome mai puțin întâlnite, secundare compresiuniii date de dilatarea arterei pulmonare, sunt angina de efort (prin compresiunea dinamică a trunchiului comun), disfonie (prin compresiunea nervului laringeu recurent – sindromul Ortner) și wheezing, tuse, infecții de tract respirator inferior sau atelectazii (ca urmare a compresiunii bronhiilor)[1].

Examenul clinic

La examenul fizic se pot evidenția elemente ce sugerează suprasarcină de presiune și de volum asupra cordului drept. Putem întâlni accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2 și/sau dedublarea acestuia, suflu de ejecție în focarul pulmonar, pulsația sistolică în spațiul II intercostal stâng parasternal, determinate de artera pulmonară dilatată[2,9]. În formele mai avansate de boală apar galopul protodiastolic de ventricul drept (zgomotul 3), semnul Harzer, suflul diastolic de regurgitare pulmonară (Graham-Steel), suflul de regurgitare tricuspidiană și semnele de insuficiență cardiacă dreaptă (edeme periferice, vene jugulare turgide, hepatomegalie, ascită, cianoză)[2,9]. Mai putem întâlni semne specifice patologiei de bază, în funcție de etiologia HTP: hipocratism digital în bolile cardiace congenitale cianogene, fibroză pulmonară, bronșiectazii; raluri pulmonare sau wheezing, insuficiență venoasă, telangiectazii, sclerodactilie, ulcerații digitale în scleroza sistemică[1].

Investigații paraclinice

Electrocardiograma (ECG)

Aspectul ECG poate indica modificările geometrice ale structurilor cordului drept, precum dilatarea atriului drept (unda P >25 mV în DII), hipertrofia ventriculului drept (R/S >1 în V1, fără alte cauze sau amplitudinea R în V1 peste 7 mm).[9] Se mai pot observa deviația axială dreaptă, bloc major sau minor de ramură dreaptă, aspect de *strain* V1-V4 sau QT lung[14]. Aspectul ECG normal nu exclude prezența HTP[1].

Radiografia pulmonară

Pe radiografia pulmonară se pot evidenția dilatarea arterei pulmonare principale și a ramurilor sale, cu atenuarea vasculaturii periferice și dilatarea cavităților drepte (care se apreciază cel mai bine din incidența laterală)[9]. Mai putem întâlni alte elemente ce pot sugera patologii asociate, precum hiperinflația pulmonară cu aplatizarea diafragmului în BPOC, alte semne ale afectării pulmonare primare, semne de tromboembolism pulmonar, elemente de congestie venoasă pulmonară în cazul afectării cordului stâng[9].

Ecocardiografia

Indiferent de etiologie, HTP duce la suprasarcină de presiune și disfuncție de ventricul drept[1]. Ecocardiografia permite estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PAPs) pe baza jetului de regurgitare tricuspidiană și estimarea presiunilor atriale drepte pe baza dimensiunilor și variației respiratorii a venei cave

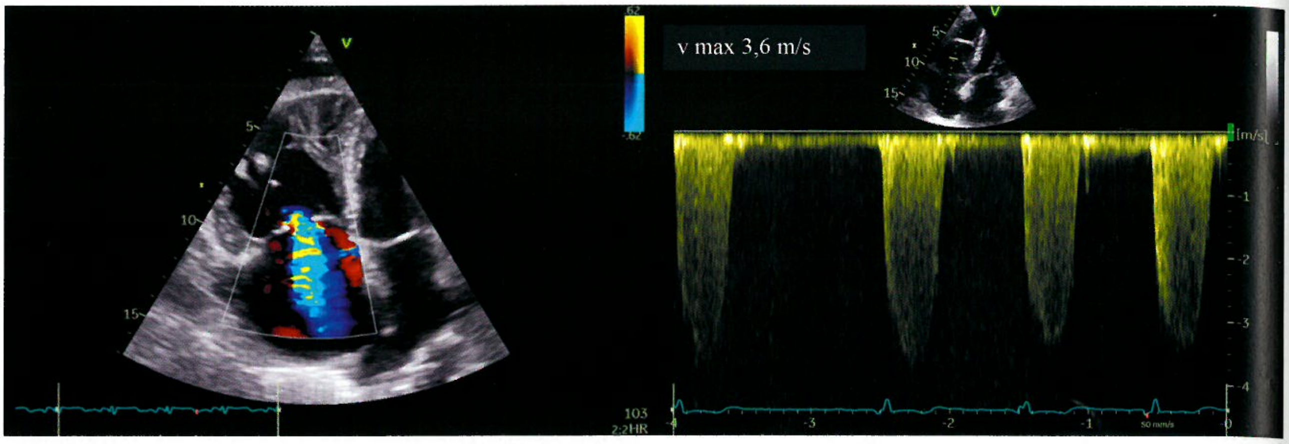


FIGURA 1. Ecocardiografie la o pacientă cu HTP, secțiune apical 4 camere, examinare Doppler color (*stânga*) și continuu (*dreapta*) la nivelul valvei tricuspide. Se observă regurgitare tricuspidiană semnificativă, cu viteza maximă de 3,6 m/s, sugerând HTP cu probabilitate înaltă

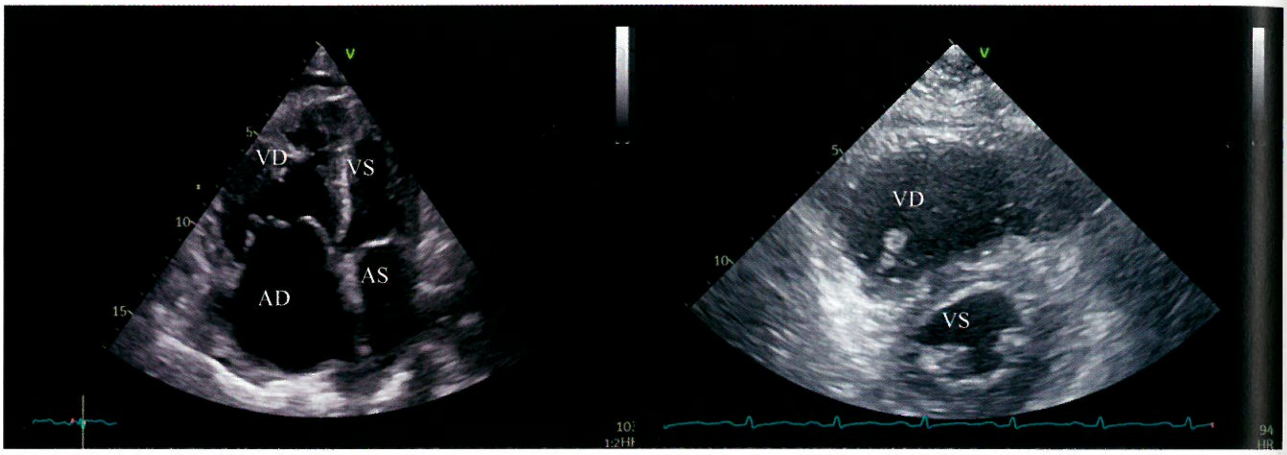


FIGURA 2. Ecografie transtoracică, apical 4 camere (*stânga*) și ax scurt la nivelul valvei mitrale (*dreapta*). Se evidențiază dilatarea severă a cavităților drepte. În dreapta mai observăm aplatizarea septului interventricular și forma literei „D" a ventriculului drept.

TABELUL 4. Probabilitatea ecografică de HTP (modificat după[1])

v max tricuspidă	Prezența altor semne ecocardiografice de HTP	Probabilitate HTP
≤2,8 m/s	Nu	HTP cu probabilitate scăzută
≤2,8 m/s	Da	HTP cu probabilitate intermediară
2,9-3,4 m/s	Nu	HTP cu probabilitate scăzută
2,9-3,4 m/s	Da	HTP cu probabilitate înaltă
>3,4 m/s	Da/Nu	HTP cu probabilitate înaltă

TABELUL 5. Semne ecocardiografice suplimentare sugestive pentru HTP (modificat după [1])

A. Ventriculele	B. Artera pulmonară	C. VCI și atriul drept
Diametrul bazal VD/diametrul bazal VS >1	AT RVOT <105 ms și/sau prezența incizurii mediosistolice	VCI >21 mm cu colaps inspirator sub 50% la inspirație sau < 20% spontan
Aplatizarea septului interventricular	Regurgitare pulmonară protodiastolică cu v >2,2 m/s	Aria telesistolică AD >18 cm^2
TAPSE/PAPs <0,55 mm/mm Hg	Diametrul arterei pulmonare > diametrul rădăcinii aortice Diametrul arterei pulmonare >25 mm	

VD, ventriculul drept; VS, ventriculul stâng; TAPSE, excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; PAPs, presiunea sistolică în artera pulmonară; VCI, vena cavă inferioară; AT RVOT, timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept.

Sunt necesare semne din cel puțin două categorii (A/B/C) pentru a modifica nivelul de probabilitate a HTP.

inferioare[2]. Ghidul european de ecocardiografie recomandă folosirea vitezei maxime tricuspidiene, și nu estimarea PAPs, pentru evaluarea probabilității ecocardiografice de HTP[1] (Tabelul 4, Fig. 1).

Este posibil ca viteza jetului de regurgitare tricuspidiană să subestimeze (la pacienții cu regurgitare severă)[15] sau să supraestimeze (la pacienții cu debit cardiac crescut) gradientul de presiune, prin urmare

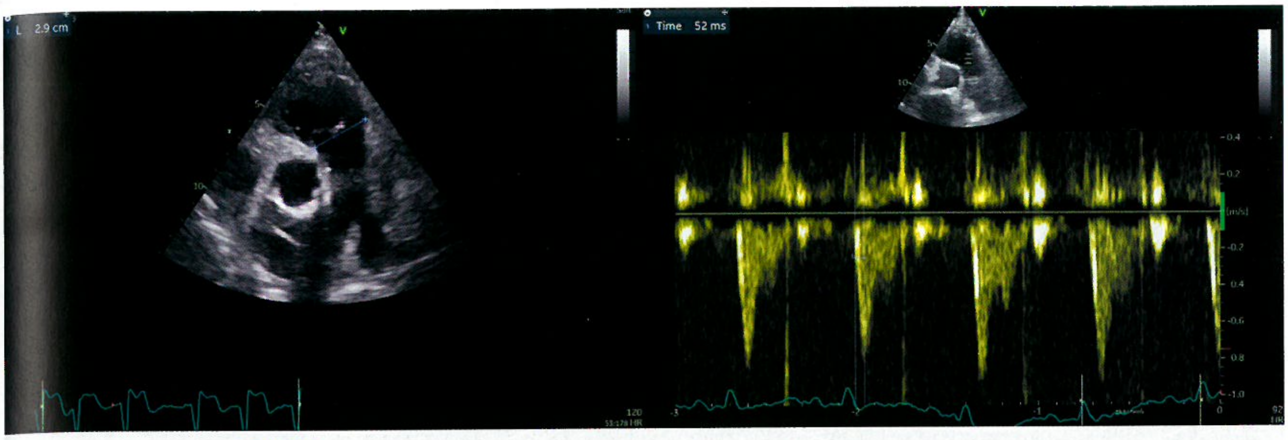
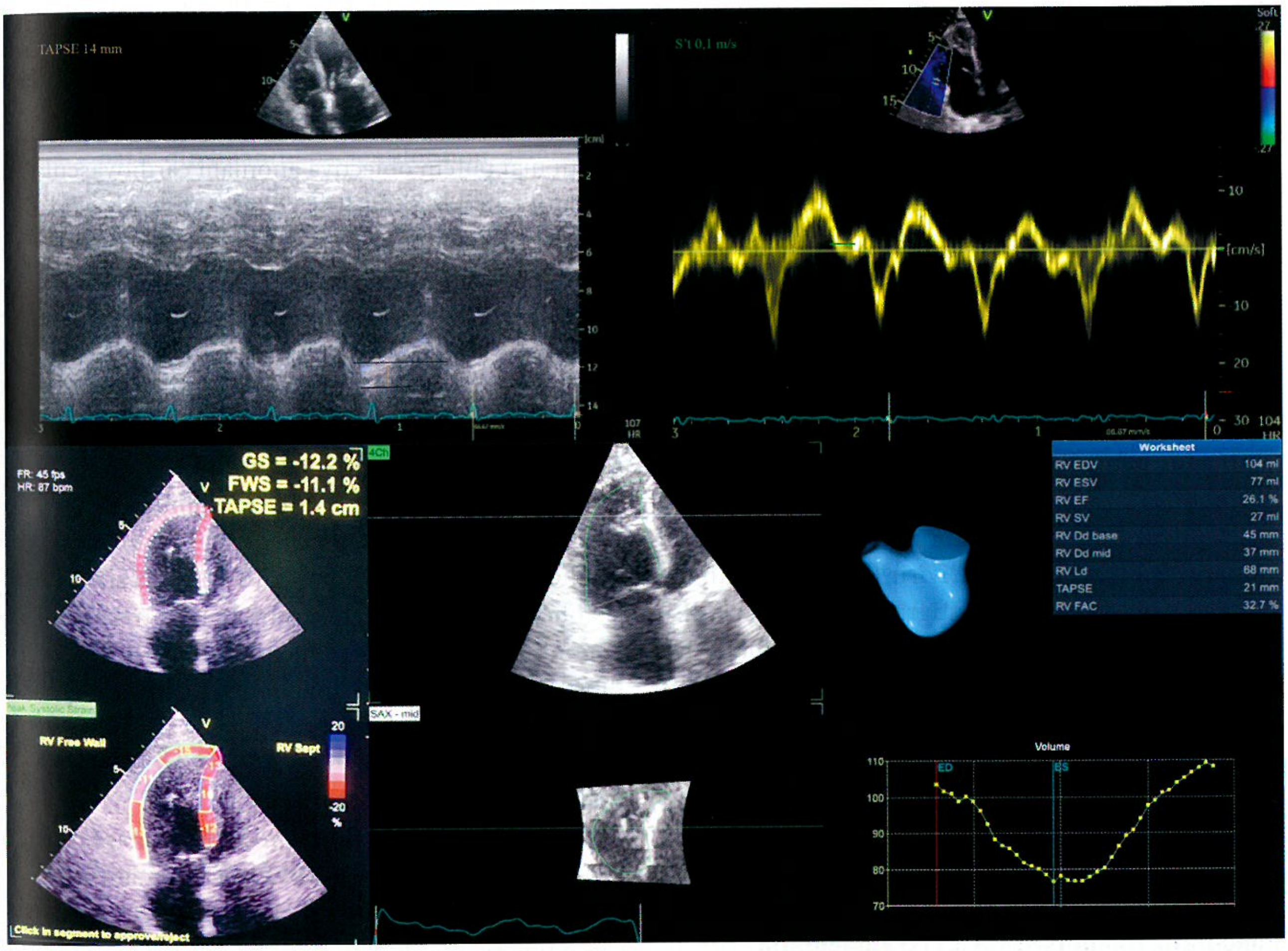


FIGURA 3. Ecografie transtoracică, secțiune ax scurt parasternal la baza vaselor mari. *Stânga* – se observă dilatarea trunchiului arterei pulmonare (29 mm). *Dreapta* – examinare Doppler pulsat la nivelul valvei pulmonare: timpul de ascensiune AT = 52 ms, se evidențiază și incizura mezosistolică, semn de HTP.



Worksheet	
RV EDV	104 ml
RV ESV	77 ml
RV EF	26.1 %
RV SV	27 ml
RV Dd base	45 mm
RV Dd mid	37 mm
RV Ld	68 mm
TAPSE	21 mm
RV FAC	32.7 %

FIGURA 4. Metode de evaluare a funcției VD. Ecografie 2D: TAPSE – mod M din apical 4 camere la nivelul peretelui liber al ventriculului drept (*stânga sus*), S' tricuspidian – Doppler tisular PW la nivelul peretelui liber al ventriculului drept (*dreapta sus*), *strain* longitudinal al ventriculului drept din secțiunea apical 4 camere (*stânga jos*). Ecografie 3D: funcția 3D a ventriculului drept (*dreapta jos*).

sunt necesari și alți parametri legați de funcția și morfologia ventriculului drept pentru definirea probabilității HTP ecocardiografic[1,16] (Tabelul 5).

Evaluarea ecocardiografică a funcției ventriculului drept include măsurarea excursiei sistolice a planului inelului tricuspidian cu ajutorul modului M – TAPSE (valoare normală >18 mm), a vitezei sistolice a inelului tricuspidian evaluată prin Doppler tisular – S' tricuspidian (valoare normală >9,5 cm/s), *fractional area change* (FAC) a ventriculului drept (valoare normală >35%), a deformării longitudinale (*strain*) a ventriculului drept (normal >–20) și a funcției 3D a ventriculului drept (valoare normală >45%)[1,17]. Mai mult, TAPSE/PAPs, o măsură neinvazivă a cuplării ventricul drept-atriu drept, poate ajuta în diagnosticul HTP[18]

Ecografia cu glucoză barbotată poate fi utilă la pacienții cu HTP și anomalii structurale cardiace care predispun la apariția șunturilor intracardiace sau la care nu avem o explicație pentru hipoxemia observată în repaus ori la efort[9].

Deși ecocardiografia și-a demonstrat utilitatea în screeningul pacienților și confirmarea suspiciunii de HTP,

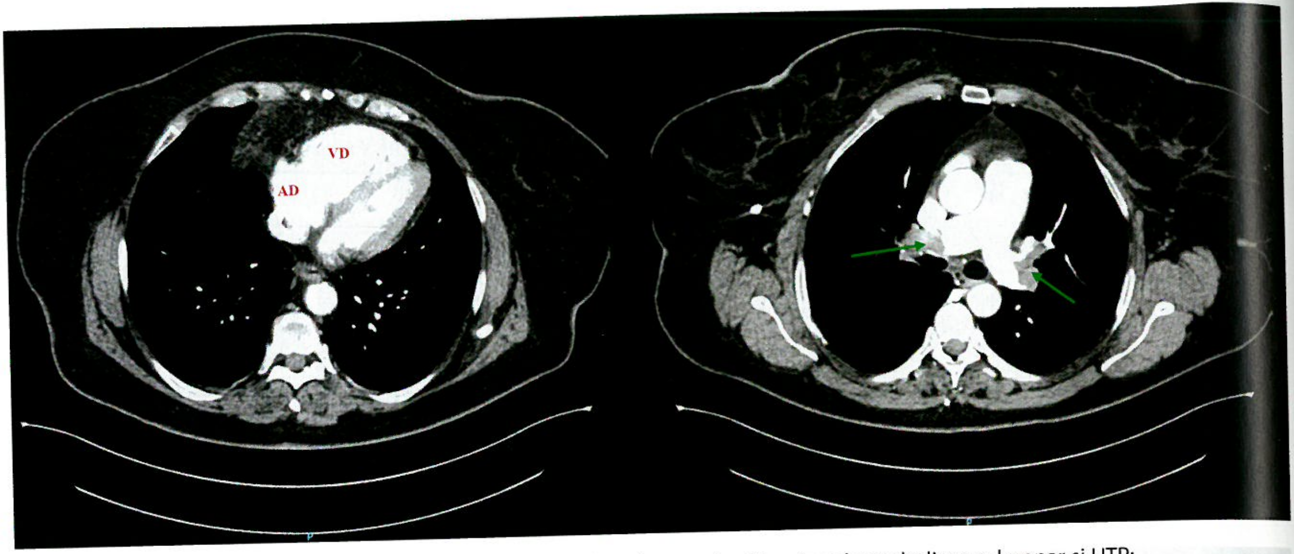


FIGURA 5. CT toracică cu substanță de contrast la o pacientă cu tromboembolism pulmonar și HTP: cavitățile drepte dilatate (*stânga*), defecte de umplere parțial obstructive (trombusuri – *săgețile verzi*) la nivelul arterelor pulmonare principale bilateral, cu extensie pe toate ramurile lobare (*dreapta*).

nu determină cu acuratețe presiunile din atriul drept, rezistențele vasculare pulmonare sau presiunea capilară pulmonară blocată, și singură nu este suficientă pentru diagnosticul, clasificarea și evaluarea prognosticului acestor pacienți, fiind necesare și alte investigații complementare[9].

Scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie

Se recomandă la pacienții cu HTP nou-diagnosticată, pentru excluderea HTP cronică tromboembolică[1]. Examenul normal exclude practic diagnosticul (în absența bolii parenchimatoase pulmonare)[19]. Prezența nepotrivirii (*mismatch*) dintre ventilație și perfuzie la scintigrafie este înalt sugestivă pentru etiologia tromboembolică[9]. La majoritatea pacienților cu HTP, scintigrafia este normală sau ușor modificată, dar fără defectele de perfuzie caracteristice tromboembolismului pulmonar/HTP cronice tromboembolice, în timp ce defecte ventilație/perfuzie concordante pot fi întâlnite la pacienții cu boli pulmonare (grupul 3)[1].

Tomografia computerizată (CT) și angiografia pulmonară

CT toracică poate oferi informații la pacienții cu dispnee neexplicată, cu suspiciune de HTP sau HTP confirmată[1]. Semnele CT care ne pot sugera prezența HTP sunt dilatarea arterei pulmonare, raportul dimensiunilor artera pulmonară/aortă >0,9 și dilatarea cavităților drepte[20]. CT nativă poate pune în evidență o boală parenchimatoasă pulmonară, poate indica prezența bolii pulmonare veno-ocluzive sau a hemangiomatozei capilare pulmonare (opacități centrolobulare cu aspect de „sticlă de ceas“, linii septale și adenopatii)[20]. Angio-CT poate detecta semne directe/indirecte de HTP, precum defecte de umplere (trombusuri) (Fig. 5), dilatarea arterei pulmonare, dilatarea arterelor bronșice; cu ajutorul acestei investigații mai putem obiectiva anomalii cardiovasculare, precum șunturi intracardiace, drenaj venos aberant, persistența canalului arterial[1].

Angiografia pulmonară este importantă la pacienții cu HTP tromboembolică confirmată, pentru identificarea celor care ar putea beneficia de trombendarterectomie sau de angioplastie pulmonară[1,2].

Imagistica prin rezonanță magnetică

Evaluează cu acuratețe dimensiunile cavităților, morfologia și funcția ventriculară, fluxul în artera pulmonară și vena cavă, putând cuantifica și volumul sistolic, debitul cardiac și șunturile intracardiace[1]. Este utilă în special la pacienții cu fereastră ecocardiografică dificilă, care limitează vizualizarea optimă a structurilor cordului drept[9].

Testele funcționale pulmonare

Efectuarea testelor funcționale pulmonare cu spirometrie și determinarea DLCO se recomandă la toți pacienții cu suspiciune de HTP, pentru diagnosticarea bolilor pulmonare[1,9]. Aceștia pot avea volume pulmonare moderat reduse, în absența unor defecte ventilatorii obstructive/restrictive sau mixte semnificative, care sunt mai frecvent întâlnite în cazul prezenței unei boli pulmonare parenchimatoase[9]. Scăderea DLCO este asociată cu remodelarea patologică a interfeței alveolo-capilare și este întâlnită atât în HTP, cât și în cazul patologiilor pulmonare fără HTP[9]. O valoare a DLCO sub 45% este un marker de prognostic negativ[2].

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT)

Captarea pulmonară crescută detectată la 18-FDG-PET este mai mare la pacienții cu HTP idiopatică decât la indivizii sănătoși[9]. În prezent, PET-CT rămâne totuși o investigație fără utilitate clinică la pacienții cu HTP.

Analizele de laborator

Cele recoltate la internare ar trebui să cuprindă hemograma, ionograma, evaluarea funcției renale (creatinină, uree, rata filtrării glomerulare), acidul uric, probele hepatice (ALT, AST, fosfataza alcalină, GGT, bilirubină), sideremia, saturația transferinei, feritina, peptidul natriuretic (BNP) sau NT-pro-BNP[1]. Este necesară testarea pentru virusurile hepatitice și HIV. Se recomandă și efectuarea unui bilanț imunologic, cu screening pentru anticorpii antinucleari, anticorpii anti-centromer, anticorpii anti-Ro[1]. Screeningul trombofiliilor este recomandat la pacienții cu HTP cronică tromboembolică[21].

Ecografia abdominală

Face parte din bilanțul pacienților nou-diagnosticați cu HTP, mai ales dacă suspectăm prezența unei patologii hepatice[1]. Scopul este detectarea afectării hepatice și prezența hipertensiunii portale sau a unui șunt porto-cav. În cursul evoluției bolii, la pacienții cu HTP, pot apărea afectările hepatică și renală, ecografia fiind utilă pentru evaluarea severității acestora[1,2].

Testul de efort cardio-pulmonar

Este util în evaluarea mecanismelor fiziopatologice care au dus la intoleranța la efort. Pacienții cu HTP au un tipar tipic, cu reducerea consumului maxim de oxigen (VO_2), reducerea pragului anaerob, creșterea echivalenților ventilatori pentru dioxidul de carbon (VE/VCO_2), scăderea presiunii parțiale a dioxidului de carbon, semne ale ineficienței ventilatorii[1].

Cateterismul cardiac drept

Este standardul de aur pentru confirmarea diagnosticului și clasificarea HTP[1]. Evaluarea completă trebuie să includă analiza SaO_2 în diferite compartimente vasculare, măsurarea presiunilor intracardiace și intravsculare, evaluarea debitului cardiac și a presiunii blocate în capilarul pulmonar (PCPB)[9]. Testarea voasoreactivității circulației pulmonare are scopul de a identifica responderii care ar putea beneficia de tratamentul cu doze mari de blocante ale canalelor de calciu. Testarea este recomandată doar la pacienții cu HTP idiopatică, ereditară și asociată cu medicamente, folosind oxid nitric inhalator sau iloprost inhalator[1]. Scăderea PAPm cu ≥10 mm Hg pentru a atinge o valoare ≤40 mm Hg, asociată cu lipsa modificării sau creșterea debitului cardiac, este considerată un răspuns pozitiv[22]. Acest test se mai poate face la pacienții cu HTP secundară bolilor cordului stâng, în evaluarea pre-transplant cardiac, sau la pacienții cu HTP secundară bolilor cardiace congenitale, pentru evaluarea oportunității închiderii defectelor[23].

Testarea genetică

Testarea genetică pentru determinarea mutațiilor specifice HTP este recomandată la pacienții cu HTP idiopatică, ereditară, asociată bolii veno-ocluzive pulmonare, hemangiomatozei capilare pulmonare și asociată consumului de anorexigene[1].

Diagnosticul pozitiv

Ghidul european din 2022 propune o abordare în trepte pentru confirmarea diagnosticului la pacienții cu semne/simptome care ridică suspiciunea de HTP[1] (Fig. 6).

Evaluarea inițială ar trebui să cuprindă antecedentele heredo-colaterale, examenul fizic amănunțit, recoltarea de probe de sânge, inclusiv pentru determinarea BNP/NT-pro-BNP și EcG de repaus[1]. Pasul următor include teste suplimentare neinvazive, cea mai importantă fiind ecocardiografia, care evaluează probabilitatea HTP[1]. Ultimul pas constă în trimiterea pacientului către un centru dedicat HTP, în vederea rafinării diagnosticului, cu identificarea grupului clinic și a etiologiei, evaluarea funcțională și hemodinamică și, în final, evaluarea prognosticului, prin estimarea riscului de mortalitate la un an[1].

Trebuie ținut cont de semnele de alarmă care sunt asociate cu un prognostic nefavorabil și necesită intervenție promptă: simptome cu evoluție rapidă sau severă (clasa OMS III sau IV), semne clinice de insuficiență ventriculară dreaptă, sincopă, semne de debit cardiac scăzut, aritmii prost tolerate și instabilitate hemodinamică.

Stratificarea riscului

Pentru aprecierea riscului de agravare clinică și de mortalitate, ghidul european recomandă utilizarea unor parametri clinici, biologici, ecocardiografici și hemodinamici care s-a dovedit că au rol prognostic la pacienții cu HTP[1].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul HTP este de multe ori întârziat, având în vedere suprapunerea simptomelor celor ale altor patologii. Putem lua în discuție la diagnosticul diferențial insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană, valvulopatiile, BPOC, fibroza pulmonară sau tromboembolismul pulmonar[24].

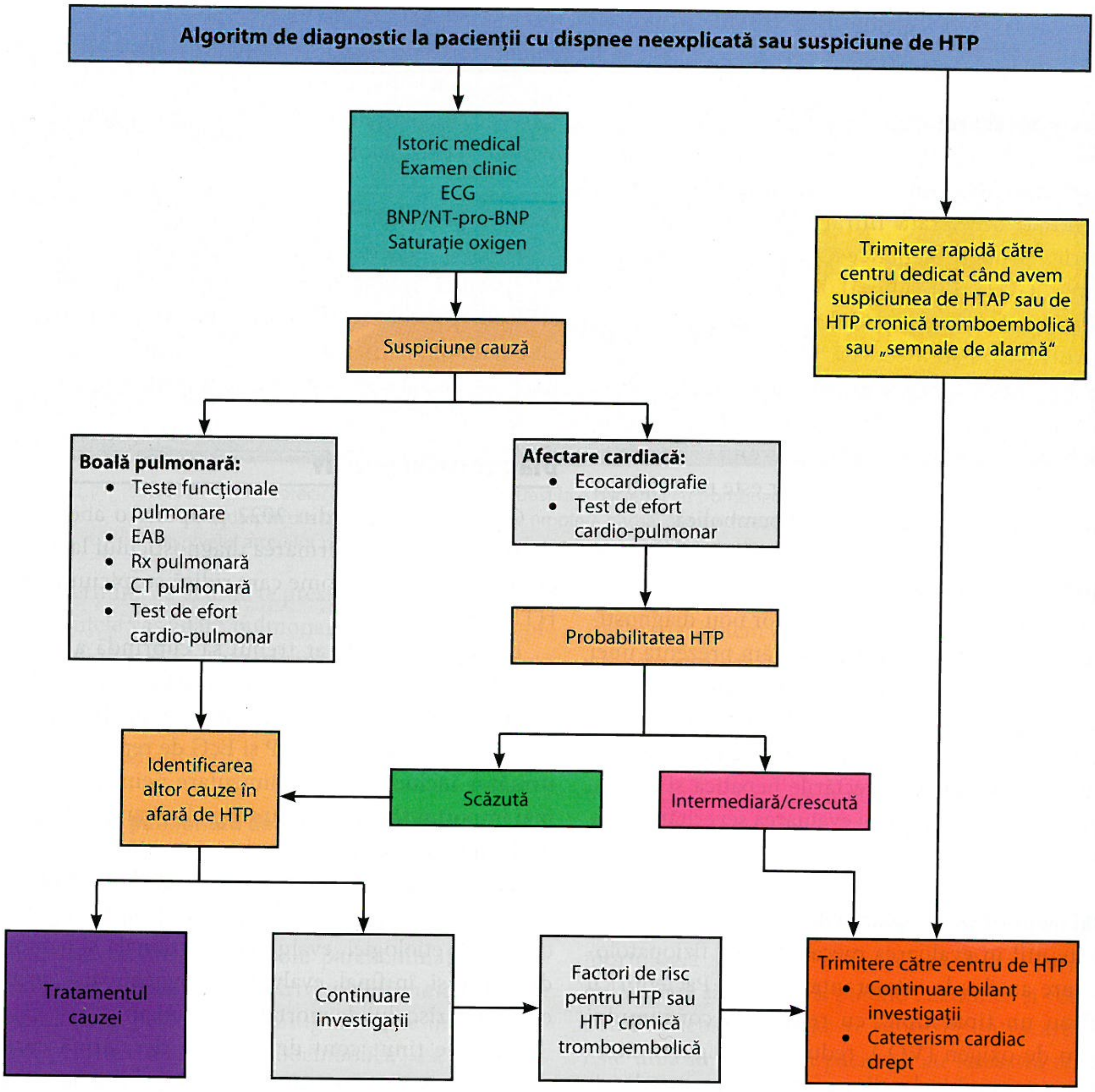

Algoritm de diagnostic la pacienții cu dispnee neexplicată sau suspiciune de HTP
Istoric medical
Examen clinic
ECG
BNP/NT-pro-BNP
Saturație oxigen
Suspiciune cauză
Trimitere rapidă către centru dedicat când avem suspiciunea de HTAP sau de HTP cronică tromboembolică sau „semnale de alarmă"
Boală pulmonară:
Teste funcționale pulmonare
EAB
Rx pulmonară
CT pulmonară
Test de efort cardio-pulmonar
Afectare cardiacă:
Ecocardiografie
Test de efort cardio-pulmonar
Probabilitatea HTP
Identificarea altor cauze în afară de HTP
Scăzută
Intermediară/crescută
Tratamentul cauzei
Continuare investigații
Factori de risc pentru HTP sau HTP cronică tromboembolică
Trimitere către centru de HTP
Continuare bilanț investigații
Cateterism cardiac drept

FIGURA 6. Algoritmul de diagnostic al HTP (adaptat după[1])

Tratament

Tratamentul HTP cuprinde măsuri generale, tratament medicamentos, intervențional și chirurgical[2].

Măsuri generale

Activitatea fizică. Pacienții cu HTP sunt încurajați să fie activi în limita toleranței, existând numeroase studii randomizate care au demonstrat impactul pozitiv al exercițiilor fizice asupra capacității de efort și calității vieții[25,26]. De asemenea, este încurajată includerea pacienților stabili în programe speciale de reabilitare[27].

În ceea ce privește ***regimul alimentar***, se recomandă regim hiposodat în cazul existenței insuficienței cardiace drepte și a retenției hidro-saline[1,2].

Deși ***oxigenoterapia*** reduce rezistența vasculară pulmonară și ameliorează capacitatea de efort la pacienții cu HTAP, nu există date clare care să susțină administrarea pe termen lung. Se recomandă oxigenoterapie la pacienții cu HTP arterială cu PaO_2 sub 60 mmHg la două determinări diferite sau cu SaO_2 sub 92%. Administrarea oxigenoterapiei se mai poate lua în calcul în cazul în care există beneficii asupra simptomelor și desaturare la efort corectabilă[28]. Și pacienții cu desaturare legată de somn ar trebui să beneficieze de oxigenoterapie pe parcursul nopții[29].

Nu există recomandări ferme pentru ***anticoagularea*** pacienților cu HTP[1]. Argumentele care pledează pentru anticoagularea acestora vin din studiile histopatologice care au obiectivat tromboze *in situ* în vasele pulmonare la pacienții cu HTP arterială; de asemenea, au mai fost descrise anomalii de coagulare și ale sistemului fibrinolitic indicând un status procoagulant[30]. Cu toate acestea, nu avem date concrete din studii randomizate în ceea ce privește beneficiul anticoagulării, iar datele din registre sunt contradictorii[1]. Având

TABELUL 6. Evaluarea riscului în HTP arterială (adaptat după [1])

Determinanți ai prognosticului (estimarea mortalității la 1 an)	Risc scăzut (<5%)	Risc intermediar (5-20%)	Risc crescut (>20%)
Semne de insuficiență cardiacă dreaptă	Absente	Absente	Prezente
Progresia simptomelor și a manifestărilor clinice	Nu	Lentă	Rapidă
Sincope	Nu	Ocazionale	Recurente
Clasa OMS	I, II	III	IV
Testul de mers 6 min.	>440 m	165-440 m	<165 m
Testul cardio-pulmonar	VO_2 max >15ml/min./kg	VO_2 max = 11-15 ml/min./kg	VO_2 max <11 ml/min./kg
BNP/NT-pro-BNP (pg/ml)	BNP <50 ng/l NT-pro-BNP<300 ng/l	BNP = 50-800 ng/l NT-pro-BNP = 200-1100 ng/l	BNP >800 ng/l NT-pro-BNP>1100 ng/l
Ecocardiografie	• Aria AD <18 cm^2 • TAPSE/PAPs >0,32 mm/mm Hg • Pericard liber	• Aria AD = 18-26 cm^2 • TAPSE/PAPs = 0,19-0,32 mm/mm Hg • Revărsat lichidian pericardic în cantitate minimă	• Aria AD >26 cm^2 • TAPSE/PAPs <0,19 mm/mm Hg • Revărsat lichidian pericardic în cantitate moderată sau mare
IRM	FEVD >54% Vbi >40 ml/m^2 VTSVDi <42 ml/m^2	FEVD >37-54% Vbi 26-40 ml/m^2 VTSVDi 42-54 ml/m^2	FEVD <37% Vbi <26 ml/m^2 VTSVDi >54 ml/m^2
Parametri hemodinamici	P AD <8 mm Hg CI >2,5 l/min./m^2 Vbi >38 ml/m^2 SvO_2 >65%	P AD = 8-14 mm Hg CI = 2-2,4 l/min./m^2 Vbi 31-38 ml/m^2 SvO_2 = 60-65%	P AD >14 mm Hg Ci <2 l/min./m^2 Vbi <31 ml/m^2 SvO_2 <60%

VO_2 max, extracția maximă de oxigen; TAPSE, excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; PAPs, presiunea sistolică în artera pulmonară; AD, atriul drept; P, presiunea; Vbi, volumul bătaie indexat; VTSVDi, volumul telesistolic ventricular drept indexat; FEVD, fracția de ejecție a ventriculului drept; Ci, indicele cardiac; SvO_2, saturația în oxigen a sângelui venos.

în vedere cele de mai sus și luând în considerare riscul crescut de sângerare asociat anticoagulării, decizia trebuie individualizată de la caz la caz, neexistând o recomandare de ghid nici pentru, dar nici împotrivă (recomandare de clasa IIb, nivelul de dovezi C)[1]. Nu se recomandă uzual anticoagularea pacienților cu HTP[9].

Diureticele (de ansă, tiazidice, antialdosteronice) sunt recomandate la pacienții cu HTP și insuficiență cardiacă dreaptă decompensată, pentru ameliorarea simptomelor și semnelor de congestie[1, 2].

Eficacitatea ***digoxinei*** nu este clară la pacienții cu HTP; ar putea fi administrată la pacienții care dezvoltă tahiaritmii atriale, pentru controlul alurii ventriculare[1].

În ceea ce privește medicația eficientă în tratamentul hipertensiunii arteriale și al insuficienței cardiace, precum ***inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei*** sau ***blocantele receptorilor de angiotensină, blocant al receptorilor de angiotensină – inhibitor de neprilizină (ARNI), inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2), beta-blocantele, ivabradina***, nu avem date care să susțină administrarea lor la pacienții cu HTP arterială, existând riscul de scăderi dramatice ale tensiunii arteriale și/sau alurii ventriculare[1, 9]. Prin urmare, nu se recomandă administrarea acestora în absența altor indicații (hipertensiune arterială, boală coronariană, insuficiența cardiacă, aritmii etc)[1,9].

Anemia și deficitul de fier. Deficitul de fier este definit de valoarea feritinei serice sub 100 µg/l sau de feritina serică 100-299 µg/l și saturația transferinei sub 20%[31]. Se recomandă administrarea de fier la pacienții cu HTP și anemie hiposideremică; în cazul celor cu anemie severă (Hb 7-8 mg/dl) se preferă suplimentarea cu fier i.v.[32] Deoarece în HTAP deficitul de fier este asociat cu agravarea simptomelor, afectarea funcției miocardice și creșterea mortalității, se poate lua în considerare suplimentarea cu fier la cei cu deficit și în absența anemiei[33].

Profilaxia infecțiilor este recomandată la pacienții cu HTP prin vaccinarea antigripală, antipneumococică și anti-SARS-CoV-2[1].

Tratamentul pacienților cu HTP arterială (idiopatică, ereditară și asociată medicamentelor) – grup 1

Tratamentul medicamentos

Blocantele canalelor de calciu în doze mari li se recomandă pacienților cu HTP arterială idiopatică, ereditară și asociată medicamentelor, care au răspuns pozitiv la testarea vasoreactivității acute[1,22]. Medicamentele preferate sunt nifedipina, diltiazemul și amlodipina, administrate în doze progresiv

TABELUL 7. Dozele de medicație specifică HTP (adaptat după [1])

	Doza inițială	Doza țintă
Blocantele canalelor de calciu		
Amlodipină	5 mg/zi	15-30 mg/zi
Diltiazem	60 mg × 2/zi	120-360 mg × 2/zi
Felodipină	5 mg/zi	15-30 mg/zi
Nifedipină	10 mg × 3/zi	20-60 mg × 3/zi
Antagoniștii de receptori de endotelină		
Ambrisentan	5 mg/zi	10 mg/zi
Bosentan	62,5 mg × 2/zi	125 mg × 2/zi
Macitentan	10 mg/zi	10 mg/zi
Inhibitori de fosfodiesterază 5		
Sildenafil	20 mg × 3/zi	20 mg × 3/zi
Tadalafil	20 sau 40 mg/zi	40 mg/zi
Analogi ai prostaciclinei		
Beraprost	20 µg × 3/zi	40 µg × 3/zi
Treprostinil	0,25 mg × 2/zi	Doza maximă tolerată
Agonist de receptor de prostaciclină		
Selexipag	200 µg × 2/zi	1 600 µg × 2/zi
Stimulator de guanilatciclază		
Riociguat	1 mg × 3/zi	2,5 mg × 3/zi
Analogi de prostaciclină		
Iloprost inhalator	2,5 µg × 6-9 ori/zi	5 µg × 6-9 /zi
Treprostinil inhalator	18 µc × 4/zi	54-72 µg × 4/zi
Epoprostenol i.v.	2 ng/kg/min.	16-30 ng/kg/min.
Treprostinil s.c.	1,25 ng/kg/min.	25-60 ng/kg/min.

crescânde, în funcție de toleranță[22]. Este necesară reevaluarea acestor pacienți după 3-4 luni (inclusiv prin cateterism cardiac), iar continuarea tratamentului se face doar la cei care sunt în clasa funcțională OMS I sau II, la care s-a obținut o ameliorare hemodinamică semnificativă (PAPm sub 30 mm Hg și rezistența vasculară pulmonară sub 4 UW)[1]. În absența răspunsului adecvat la tratament, se recomandă asocierea altor terapii specifice HTP. Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt hipotensiunea și edemele periferice[1].

Antagoniștii receptorilor de endotelină acționează prin legarea de receptorii A și B de la nivelul celulelor musculare netede din arterele pulmonare[34]. Receptorii de tip A au rol vasoconstrictor și proliferativ, iar cei de tip B induc eliberarea de oxid nitric (NO) și prostaciclină[34]. Pentru tratamentul HTP au fost aprobate macitentanul (inhibitor ai ambilor receptori) și bosentanul (inhibitor al receptorului A)[1].

Inhibitorii de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) determină vasodilatație mediată pe calea oxidului nitric/GMPc, având și efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare[2]. Nu se recomandă asocierea acestora cu stimulatorii de guanilat-ciclază sau cu nitrații, putând determina hipotensiune[35].

Stimulatorii de guanilat-ciclază (riociguat) cresc producția de GMPc prin stimularea directă a guanilat-cicalzei solubile independent de prezența oxidului nitric[36].

Analogii prostaciclinei (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) și **agoniștii receptorilor de prostaciclină** (selexipag) induc vasodilatație, inhibă agregarea plachetară și au efecte citoprotectoare și antiproliferative[1]. Efectele secundare sunt cele ale vasodilatației sistemice (celafee, *flushing*, diaree)[1].

Dozele de medicație specifică HTP sunt detaliate în Tabelul 7.

Tratamentul inițial se bazează pe o evaluare multiparametrică a riscului, ce ia în considerare tipul și severitatea bolii, comorbiditățile, accesul la terapie și preferința pacientului[1].

La pacienții cu HTP idiopatică, ereditară și asociată cu medicamente și HTP asociată bolilor de țesut conjunctiv, care au risc scăzut sau intermediar de deces, se recomandă ca și combinație inițială asocierea dintre un inhibitor de fosfodiesterază 5 și un antagonist al receptorului de endotelină[1]. Se preferă combinația ambrisentan 10 mg și tadalafil 40 mg[37] sau macitentan 10 mg și tadalafil 40 mg[38].

În cazul pacienților la risc înalt și pentru cei non-responderi se poate lua în considerare tripla terapie care să includă și un analog de prostaciclină i.v. sau s.c. (de exemplu, antagonist de receptor de endotelină + inhibitor de fosfodiesterază 5 + analog de prostaciclină), fiind asociată cu creșterea supraviețuirii pe termen lung[39,40]. Nu se recomandă asocierea dintre macitentan, tadalafil și selexipag ca triplă terapie[41].

O categorie aparte sunt pacienții cu comorbidități cardio-pulmonare, cu risc crescut de insuficiență cardiacă diastolică (obezitate, hipertensiune arterială, diabet zaharat, boală coronariană, afectare pulmonară cu DLCO scăzut sub 45% din prezis), care răspund mai puțin bine la medicația specifică HTP, sunt mai predispuși la a întrerupe medicația și au risc crescut de mortalitate[42, 43]. La aceștia se recomandă monoterapie cu inhibitori de fosfodiesterază 5 sau cu antagoniști de receptori de endotelină[1].

Pacienții cu HTP necesită reevaluări periodice, cu aprecierea riscului și ajustarea tratamentului în funcție de evoluție, scopul fiind clasificarea într-o categorie de risc scăzut și menținerea[1].

Ajustarea medicației la urmărire:

- Dacă la reevaluare sunt clasificați ca având risc scăzut, se recomandă continuarea tratamentului inițial[1].

- În cazul pacienților care au risc intermediar-scăzut sub tratamentul cu antagoniști de receptori de endotelină/inhibitori de fosfodiesterază 5, se poate adăuga selexipag sau se poate înlocui inhibitorul de fosfodiesterază 5 cu riociguat[1].
- La cei cu risc intermediar crescut sau cu risc crescut sub tratament, se recomandă adăugarea de analogi de prostaciclină (epoprostenol i.v. sau treprostinil i.v.); se poate lua în considerare și trimiterea pacientului către transplant pulmonar[44, 45].

Tratamentul intervențional

Septostomia atrială cu balon[46] și șuntul Potts[47] sunt intervenții paliative, care constau în crearea unor comunicări interatriale, respectiv între artera pulmonară stângă și aorta descendentă, cu șunt dreapta-stânga, cu scopul de a decomprima cordul drept și a crește fluxul sangvin sistemic, îmbunătățind transportul de oxigen, în pofida desaturării[1, 2, 9].

Tratamentul în insuficiența cardiacă avansată

În cazurile cu disfuncție sistolică de ventricul drept, care determină insuficiență cardiacă dreaptă acută, sunt necesare monitorizarea și tratamentul în terapie intensivă[2]. Pentru cei cu debit cardiac scăzut se poate opta pentru medicația inotrop pozitivă, dobutamina și milrinona fiind cele mai utilizate în această situație[1]. Pentru menținerea tensiunii arteriale medii peste 60 mm Hg se mai pot adăuga la tratament, la cei cu hipotensiune severă, vasopresoare precum noradrenalină sau vasopresină. Intubarea și ventilația mecanică invazivă sunt de evitat pe cât posibil, luând în considerare riscul crescut de deteriorare hemodinamică suplimentară și deces[1]. În ultimă instanță, ca punte până la transplant sau recuperare, se poate lua în discuție suportul mecanic circulator pe termen scurt cu oxigenare prin membrana extracorporală (ECMO) veno-arterială[9,48].

Tratamentul chirurgical

Transplantul pulmonar sau de cord-pulmon rămâne o opțiune la pacienții cu HTP refractară la tratamentul medicamentos[1]. Se recomandă îndrumarea pacienților către un centru de transplant în următoarele situații: răspuns inadecvat la tratament optim, risc intermediar crescut sau crescut la momentul prezentării, variante de boală cu răspuns slab la tratament (boală veno-ocluzivă pulmonară sau hemangiomatoză capilară pulmonară)[1]. La majoritatea pacienților se practică transplantul bipulmonar, în timp ce transplantul de cord-pulmon le este rezervat celor care asociază cardiopatii congenitale necorectabile[49]. Supraviețuirea la 5 ani pentru pacienții care trec de perioada imediată post-transplant ajunge până la 75%[1].

Tratamentul unor tipuri specifice de HTP din grupul 1

- În cazul HTP indusă medicamentos se recomandă sistarea imediată a agentului nociv și inițierea tratamentului la pacienții cu risc intermediar sau crescut. Pentru pacienții cu risc scăzut este necesară reevaluarea după 3-4 luni, iar inițierea terapiei se va face în cazul persistenței parametrilor hemodinamici anormali[1, 24].
- La pacienții cu HTP asociată bolilor de țesut conjunctiv se recomandă tratamentul patologiei subiacente și urmarea aceluiași algoritm de tratament ca și pentru pacienții cu HTP idiopatică[1, 24].
- În HTP asociată HIV trebuie inițiat tratamentul antiretroviral conform recomandărilor ghidurilor în vigoare. Pentru HTP se poate începe cu monoterapie, urmată de terapie secvențială, dacă este necesar[1, 24].
- Pentru pacienții cu HTP porto-pulmonară se poate administra monoterapie, ulterior trecând la combinații, în funcție de situație. Transplantul hepatic se ia în considerare cât timp rezistența vasculară pulmonară este normală sau aproape normală sub tratamentul specific HTP[1, 24].
- În cazul pacienților cu boli cardiace congenitale se recomandă închiderea defectului septal interatrial, interventricular sau a persistenței de canal arterial, dacă rezistența vasculară pulmonară <3 UW. Dacă aceasta este între 3 și 5 UW sau dacă era peste 5 UW și scade <5 UW cu tratament, se poate lua în considerare închiderea șuntului[1]. Este contraindicată închiderea la pacienții la care rezistența vasculară pulmonară rămâne >5 UW, în pofida tratamentului[1]. Ca tratament medicamentos, se poate opta pentru terapia secvențială sau combinată, în funcție de caz. La cei simptomatici cu sindrom Eisenmenger se preferă bosentanul, la care se pot adăuga și alte medicamente specifice HTP, dacă nu se ating țintele terapeutice[1].

Particularități ale tratamentului în diferite tipuri de HTP

Tratamentul HTP asociate bolilor cordului stâng

Strategia terapeutică principală în cazul HTP din grupul 2 constă în optimizarea tratamentului bolii de bază a cordului stâng. Diureticele sunt baza terapiei acestor pacienți, mai ales în cazul prezenței retenției hidro-saline. Pe lângă optimizarea tratamentului pentru insuficiența cardiacă, se recomandă în funcție de situație, chirurgia valvulară (stenoză mitrală, stenoză aortică, regurgitare tricuspidiană), terapia de resincronizare cardiacă, dispozitivele de asistare ventriculară sau transplantul cardiac. Se pot completa investigațiile cu cateterism cardiac doar dacă ajută decizia terapeutică, iar în cazul în care există suspiciune crescută de componentă precapilară a HTP, pacienții ar trebui îndrumați către un centru de referință. Terapiile specifice HTP arteriale nu sunt recomandate la acești pacienți, neexistând dovezi care sa susțină utilizarea lor[1].

Tratamentul HTP asociate cu boli pulmonare și/sau hipoxie (grup 3)

Pacienții cu HTP și boli pulmonare sunt clasificați în HTP severă (rezistența vasculară periferică peste 5 UW) și non-severă (sub 5 UW)[24]. Tratamentul HTP asociate bolilor pulmonare se adresează afecțiunii de bază[2]. Se recomandă, în funcție de caz, oxigenoterapie, ventilație noninvazivă și se poate lua în discuție și includerea în programe de reabilitare pulmonară[50]. Nu se recomandă tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu, acesta putând afecta schimburile gazoase, prin inhibarea vasoconstricției hipoxice[2]. Nici la această categorie de pacienți nu sunt recomandate uzual terapiile specifice pentru HTP. Se poate administra treprostinil inhalator la pacienții cu boli pulmonare interstițiale[1].

Tratamentul HTP cronice tromboembolice (grup 4)

Această categorie de pacienți ar trebui îndrumată către un centru dedicat pentru confirmarea diagnosticului, cu efectuarea de CT, angiografie și cateterism cardiac drept[24]. Algoritmul de tratament include o abordare multimodală, ce cuprinde trombendarterectomia pulmonară, angioplastia cu balon și tratamentul medicamentos. La pacienții cu HTP cronică tromboembolică se recomandă anticoagularea pe viață și efectuarea testelor specifice pentru identificarea sindromului antifosfolipidic[1].

Pentru pacienții cu leziuni ale arterelor pulmonare care sunt accesibile se recomandă trombendarterectomie chirurgicală, aceasta determinând normalizarea hemodinamicii pulmonare și a capacității funcționale[51,52]. Angioplastia pulmonară cu balon este o alternativă pentru pacienții inoperabili sau cu HTP persistentă/recurentă după endarterectomie, această intervenție ducând la scăderea rezistenței vasculare pulmonare, ameliorarea funcției cordului drept și a capacității funcționale[53-55]. Din păcate, rata complicațiilor acestei proceduri este crescută – putem întâlni perforarea vaselor, leziuni pulmonare[52,56]. Riociguat rămâne o opțiune pentru pacienții simptomatici cu HTP inoperabilă sau cei cu HTP persistentă ori recurentă după endarterectomie, fiind singurul tratament specific recomandat. Acesta determină creșterea capacității de efort și scăderea rezistenței vasculare pulmonare[51, 52].

Tratamentul HTP cu etiologie neclară/mecanism plurifactorial (grup 5)

Baza managementului acestor pacienți este tratamentul patologiei subiacente[24].

Evoluție. Complicații

În pofida progreselor din ultimii ani în tratamentul HTP, aceasta rămâne o patologie cronică, progresivă și nevindecabilă[2]. Evoluția acestor pacienți poate fi grevată de numeroase complicații[57].

Complicațiile cardiace

Aritmiile – cele mai frecvent întâlnite aritmii la pacienții cu HTP sunt cele supraventriculare, în special fibrilația atrială și flutterul atrial, apariția acestora fiind asociată cu creșterea mortalității[1]. Menținerea ritmului sinusal este importantă la acești pacienți, stresul hemodinamic din timpul aritmiilor atriale determinând frecvent decompensarea pacienților[1]. Există o varietate de opțiuni terapeutice atât pentru conversie (chimică, electrică), cât și pentru profilaxie (antiaritmice – de preferat amiodarona, beta-blocante în doză mică și/sau digoxină)[58]. Ablația cu radiofrecvență e de preferat la pacienții cu flutter atrial sau alte tahiaritmii atriale, ținând cont că este mai dificil de efectuat tehnic decât la cei cu cord drept normal[58]. Aritmiile ventriculare sunt mai rar întâlnite[24].

Insuficiența cardiacă dreaptă

Odată cu creșterea rezistenței și a presiunii în arterele pulmonare, ventriculul drept răspunde suprasarcinii de presiune inițial prin hipertrofie, în timp survenind dilatația, cu scopul creșterii presarcinii și menținerii unui volum-bătaie adecvat[57]. În timp, capacitatea de adaptare este depășită și apare insuficiența cardiacă dreaptă, cu regurgitare tricuspidiană, revărsat pericardic și ciroză cardiacă[57].

Revărsatul lichidian pericardic

Aproximativ 50% dintre pacienții cu HTP asociază revărsat lichidian pericardic. Nu este foarte clar mecanismul apariției, dar prezența sa este un predictor pentru mortalitate[57].

Trombozele *in situ*

Cele de la nivelul arterelor pulmonare sunt frecvente la pacienții cu HTP severă, cel mai des fiind întâlnite la pacienții cu sindromul Eisenmenger. Mecanismul apariției acestora este multifactorial, fiind o combinație între stresul parietal determinat de fluxul turbulent, dilatarea vaselor ce duce la stază și leziunea endotelială vasculară existentă în HTP[57].

Hemoptiziile

Pot apărea în toate formele de HTP, mai frecvent la pacienții cu HTP ereditară și HTP asociată bolilor congenitale[1]. Hemoragia pulmonară își are originea de obicei în arterele bronșice dilatate[59]. La acești pacienți se recomandă evaluarea CT cu substanță de contrast. Chiar dacă sursa sângerării nu poate fi precizată cu exactitate, se recomandă embolizarea arterelor bronșice dilatate la pacienții cu hemoptizii moderat-severe sau cu hemoptizii ușoare, dar recurente[1]. Transplantul pulmonar rămâne ultima soluție la cei cu hemoptizii severe recurente în pofida tratamentului[1]. Hemoragia alveolară poate fi și secundară tratamentului anticoagulant și medicației vasodilatatoare i.v.[57].

Complicațiile mecanice

Complicațiile mecanice pot surveni secundar dilatării progresive a arterei pulmonare, determinând apariția anevrismelor, a rupturii, a disecției și compresiunea structurilor adiacente precum trunchiul comun coronarian, venele pulmonare, bronhiile principale și nervul laringeu recurent[57,60]. Tratamentul anevrismului sau disecției de arteră pulmonară nu este bine definit, în anumite situații putând fi luat în considerare transplantul pulmonar[1].

La pacienții simptomatici cu compresiunea trunchiului comun coronarian se poate practica angioplastia cu stentare[1]. Pentru cei asimptomatici se recomandă ecografia intravasculară (IVUS) înainte, pentru stabilirea necesității efectuării intervenției[61].

Ciroza cardiacă

Hepatopatia congestivă este o formă de afectare hepatică secundară presiunilor crescute din atriul drept, indiferent de cauză[62]. Se asociază cu dilatarea venelor hepatice și a venei cave inferioare și apariția ascitei. Insuficiența cardiacă dreaptă crește presiunea hidrostatică, determinând edem și hemoragie intrahepatică. Secundar scăderii debitului cardiac apare și necroza hepatică. Toate acestea duc în timp la fibroză/ciroză[62], dar fără afectarea tracturilor portale, spre deosebire de alte etiologii[63]. Incidența cirozei nu se corelează cu severitatea insuficienței cardiace drepte[62].

Prognosticul și monitorizarea bolii

HTP, în special cea idiopatică, este o afecțiune progresivă cu evoluție severă[1,2]. În absența tratamentului, boala evoluează cu insuficiență cardiacă dreaptă și deces, de aceea diagnosticul precoce și inițierea rapidă a terapiei sunt esențiale[24]. Într-un registru de HTP idiopatică, intervalul de la debutul simptomelor până la momentul diagnosticării a fost de 2 ani[2]. Media de supraviețuire după diagnosticare a fost de 2,8 ani; rata de supraviețuire la 1, 3 și 5 ani au fost de 68%, 48%, respectiv 34%. După apariția insuficienței ventriculare drepte, manifestate prin agravarea simptomelor și a congestiei venoase sistemice, supraviețuirea a fost limitată la 6 luni[2]. În general, sexul masculin, vârsta peste 50 de ani, simptomele severe (OMS III sau IV) și disfuncția de ventricul drept conferă un prognostic mai nefavorabil[64]. Alți predictori ai evoluția nefavorabile sunt sincopele, semnele de debit cardiac scăzut, aritmiile prost tolerate, tahicardia și hipotensiunea[2].

În ultimii ani, odată cu introducerea terapiilor specifice, s-a observat o ameliorare a prognosticului[64]. Cu toate acestea, etiologia rămâne un important factor de prognostic, pacienții cu HTP secundară bolilor de țesut conjunctiv, hipertensiune portală și cei cu HTP ereditară având o rată de supraviețuire mai mică comparativ cu cei cu alte etiologii[65]. HTP cronică tromboembolică are un prognostic foarte bun pe termen lung, dacă este operabilă[24].

Pacienții cu HTP necesită evaluare periodică la 3-6 luni, dacă sunt stabili, sau la fiecare decompensare[1,2]. Evaluarea riscului de mortalitate la 1 an, precum și răspunsul la tratamentul specific se face pe baza unor parametri clinici, funcționali, biologici, ecocardiografici și hemodinamici, care au demonstrat valoare prognostică la pacienții cu HTP (Tabelul 6)[1]. În funcție de acești parametri, se clasifică în risc scăzut (sub 5%), moderat (5-10%) și crescut (peste 10%) de mortalitate la 1 an[1].

DE REȚINUT

- Definiția hemodinamică a HTP a fost actualizată în noul Ghid european 2022 (PAPm >20 mm Hg).
- Etiopatogenia HTP este complexă și multifactorială.
- Diagnosticul bolii se stabilește de multe ori tardiv, având în vedere semnele și simptomele nespecifice.
- Cea mai frecventă cauză de HTP este cea secundară bolilor cordului stâng.
- HTP asociată BPOC este de obicei ușoară.
- Algoritmul de diagnostic al HTP a fost simplificat în ultimul ghid, urmărindu-se o abordare în trei pași. Acesta are la bază evaluarea ecocardiografică, dar necesită totuși confirmare prin cateterism cardiac drept.

- Au fost identificate „semnale de alarmă“ asociate cu prognostic nefavorabil, care justifică îndrumarea imediată și managementul pacienților în centrele specializate.
- HTP este o afecțiune cronică progresivă și nevindecabilă.
- Medicația specifică HTP are utilitate doar la anumite categorii de pacienți și poate duce la ameliorarea prognosticului. Tratamentul este personalizat în funcție de grupa de risc.
- Pentru prima dată, există o recomandare pentru tratamentul HTP asociate bolilor pulmonare interstițiale.
- Trombendarterectomia chirurgicală pulmonară poate fi o soluție curativă pentru HTP cronică tromboembolică la anumiți pacienți.

Bibliografie

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal.* 2022;43(38):3618-731.
2. Ginghină C, Popescu BA. Manual de cardiologie. București, Editura Medicală; 2020.
3. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43(12 Suppl S):40s-7s.
4. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016;4(4):306-22.
5. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology.* 2017;14(10):603-14.
6. Tichelbäcker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz.* 2019;44(6):491-501.
7. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *The European Respiratory Journal.* 2019;53(1):1801914.
8. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2021;57(6):2002828.
9. Libby P, Mann DL, Tomaselli GF, et al. Braunwald's Heart Disease. 12 ed: Elsevier; 2022.
10. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* (Clinical research ed). 2018;360:j5492.
11. Rafikova O, Al Ghouleh I, Rafikov R. Focus on early events: pathogenesis of pulmonary arterial hypertension development. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2019;31(13):933-53.
12. Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary arterial hypertension. *Heart Failure Clinics.* 2018;14(3):255-69.
13. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109(2):159-65.
14. Henkens IR, Mouchaers KT, Vonk-Noordegraaf A, et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* 2008;294(5):H2150-7.
15. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632.
16. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging.* 2017;18(12):1301-10.
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2015;16(3):233-71.
18. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology.* 2018;266:229-35.
19. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of Nuclear Medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2007;48(5):680-4.

20. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *The European Respiratory Journal.* 2021;57(1):2004455.
21. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *The New England Journal of Medicine.* 2017;377(12):1177-87.
22. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105-11.
23. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645.
24. Oldroyd SH, Manek G, Sankari A, Bhardwaj A. Pulmonary Hypertension. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Gaurav Manek declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Abdulghani Sankari declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Abhishek Bhardwaj declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls PublishingCopyright © 2024, StatPearls Publishing LLC; 2024.
25. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2284-95.
26. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2009;34(3):669-75.
27. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2019;53(2):1800332.
28. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *The European Respiratory Journal.* 2019;54(2):1900276.
29. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2021;57(1):2002258.
30. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130(2):545-52.
31. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *European Journal of Heart Failure.* 2018;20(12):1664-72.
32. Kramer T, Wissmüller M, Natsina K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2021;12(6):1501-12.
33. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PloS One.* 2018;13(8):e0203396.
34. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2013;218:199-227.
35. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2015;45(5):1314-22.
36. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2011;20(4):567-76.
37. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2015;373(9):834-44.
38. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2020;56(3):2000673.
39. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2020;157(2):376-83.
40. Boucly A, Savale L, Jaïs X, et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2021;204(7):842-54.
41. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021;78(14):1393-403.
42. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2020;55(6):2000041.
43. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, Welte T, Hoeper MM. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *The European Respiratory Journal.* 2017;50(2):1700354.

44. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, et al. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2019;38(7):748-56.
45. Bartolome SD, Sood N, Shah TG, Styrvoky K, Torres F, Chin KM. Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with continuous prostanoids. *Chest.* 2018;154(3):532-40.
46. Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: asystematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019;156(1):53-63.
47. Rosenzweig EB, Ankola A, Krishnan U, Middlesworth W, Bacha E, Bacchetta M. A novel unidirectional-valved shunt approach for end-stage pulmonary arterial hypertension: Early experience in adolescents and adults. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2021;161(4):1438-46.e2.
48. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2019;53(1):1801906.
49. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. T*he Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2012;31(10):1073-86.
50. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *The European Respiratory Journal.* 2013;42(4):982-92.
51. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018;156(3):1275-87.
52. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2019;53(1):1801915.
53. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review: an official journal of the European Respiratory Society.* 2017;26(143):160119.
54. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2017;10(11):e004029.
55. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2019;53(5):1802095.
56. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, Ito H, Matsubara H. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Cardiovascular Interventions.* 2018;11(12):e005884.
57. Mak SM, Strickland N, Gopalan D. Complications of pulmonary hypertension: a pictorial review. *The British Journal of Radiology.* 2017;90(1070):20160745.
58. Luesebrink U, Fischer D, Gezgin F, et al. Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension. *Heart, Lung &Circulation.* 2012;21(11):695-9.
59. Yang S, Wang J, Kuang T, et al. Efficacy and safety of bronchial artery embolization on hemoptysis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: apilot prospective cohort study. *Critical Care Medicine.* 2019;47(3):e182-e9.
60. Nuche J, Montero Cabezas JM, Alonso Charterina S, Escribano Subías P. Management of incidentally diagnosed pulmonary artery dissection in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2019;56(1):210-2.
61. Velázquez Martín M, Montero Cabezas JM, Huertas S, et al. Clinical relevance of adding intravascular ultrasound to coronary angiography for the diagnosis of extrinsic left main coronary artery compression by a pulmonary artery aneurysm in pulmonary hypertension. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2021;98(4):691-700.
62. Mak SM, Strickland N, Gopalan D. Complications of pulmonary hypertension: a pictorial review. *British Journal of Radiology.* 2017;90(1070):20160745.
63. Shah SC, Sass DA, editors. Cardiac hepatopathy: areview of liver dysfunction in heart failure. *Liver Research*2015;1(1):1-10.
64. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2015;46(1):152-64.
65. McLaughlin V. Managing pulmonary arterial hypertension and optimizing treatment options: prognosis of pulmonary artery hypertension. *The American Journal of Cardiology.* 2013;111(8 Suppl):10c-5c.

PARTEA a 3-a

Patologia renală

CAPITOLUL 27 **Glomerulonefritele acute, rapid progresive și cronice** 441
Andreea Gabriella Andronesi, Cristina Stănescu
Sindroamele glomerulare. Sindromul nefrotic 441
Sindromul nefritic 443
Glomerulonefritele acute asociate infecției 444
Nefropatia glomerulară cu leziuni minime 449
Glomeruloscleroza focală și segmentară 453
Nefropatia cu imunoglobulina A 458
Nefropatia membranoasă 462
Glomerulonefrita membrano-proliferativă 467
Rinichiul în vasculitele asociate ANCA 470
Glomerulonefrita cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară 475

CAPITOLUL 28 **Sindromul nefrotic** 482
Laura Gîrdan, Laurențiu Nedelcu

CAPITOLUL 29 **Nefropatiile interstițiale acute și cronice. Infecțiile de tract urinar** 495
Maria-Daniela Tănăsescu, Alexandru Mincă, Dorin Ionescu
Bacteriuria asimptomatică 500
ITU necomplicate 501
ITU complicate 511
ITU la populații speciale 515

CAPITOLUL 30 **Litiaza renală** 522
Laura Gîrdan, Laurențiu Nedelcu

CAPITOLUL 31 **Insuficiența renală acută** 532
Dorin Dragoș, Maria Iulia Ghenu, Dorin Ionescu

CAPITOLUL 32 **Boala cronică de rinichi** 562
Cristina Căpușă

Capitolul 27
Glomerulonefritele acute, rapid progresive și cronice

Andreea Gabriella Andronesi, Cristina Stănescu

SINDROAMELE GLOMERULARE. SINDROMUL NEFROTIC

Definiție

Sindromul nefrotic (SN) este caracteristic bolilor glomerulare, fiind caracterizat de proteinurie peste 3,5 g/zi, cu hipoalbuminemie sub 3 g/dl și (frecvent) edeme. De asemenea, se asociază frecvent cu dislipidemie (în special hipercolesterolemie) și lipidurie. Proteinuria este de tip glomerular, predomină proteinele cu greutate moleculară mică (conțin peste 50% albumină).

Etiologie

Cele mai frecvente cauze de sindrom nefrotic sunt prezentate în Tabelul 1.

Patogenie. Complicații

Hipoalbuminemia

Se datorează pierderilor urinare. Ficatul crește compensator sinteza proteică, nu numai a albuminei, ci și a altor proteine. O parte dintre aceste proteine, cu greutate moleculară mică, se vor pierde, alături de albumină, în urină, alte proteine, cu greutate moleculară mare, se vor acumula în sânge și vor da modificări caracteristice (de exemplu, hiperfibrinogenemie, sindrom inflamator, hipercoagulabilitate, dislipidemie).

Edemele

Principalele mecanisme de apariție a edemelor constau în scăderea presiunii coloid-osmotice a plasmei, din cauza hipoalbuminemiei și retenției de sare la nivelul tubului distal. Transsudarea de lichid din vas în interstiții determină reducerea volemiei, cu stimularea reflexă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Aceasta are drept consecință retenția de sare la nivelul tubului colector, fapt ce va agrava și mai mult edemul. În afara retenției distale de sare, dependentă de aldosteron, o altă cauză importantă este reprezentată de deschiderea canalelor epiteliale apicale de sodiu sensibile la amiloridă (ENaC) de la nivelul tubului distal din cauza blocării acestora în poziția deschis prin proteoliza limitată de plasminogen, o proteină cu greutate moleculară mică ce, de asemenea, se pierde în urina pacienților cu SN[2].

Hiperlipidemia și lipiduria

Se caracterizează în special prin hipercolesterolemie, cu un nivel variabil (în general crescut) al trigliceridelor serice. Mecanismul este complex și constă în creșterea sintezei hepatice, stimulată de hipoalbuminemie, de lipoproteinele cu greutate moleculară mică (LDL) și foarte mică (VLDL), precum și de apolipoproteina A (apoA), de pierderea urinară de HDL și de catabolismul periferic alterat al lipoproteinelor, din cauza activității deficitare a lipoprotein-lipazei[1]. Pacienții pot asocia și lipidurie importantă, pusă în evidență la microscopul cu lumină polarizată sub forma acumulărilor lipidice intracelulare (corpi ovali grași) și a cilindrilor grășoși.

Pacienții cu SN prelungit au risc cardiovascular crescut, inclusiv din cauza efectelor nocive ale dislipidemiei. Excepția se pare că este reprezentată de cei cu nefropatie glomerulară cu leziuni minime (NGLM), patologie în care răspunsul adesea rapid al SN la corticoterapie exclude efectele nocive ale dislipidemiei prelungite.

Hipercoagulabilitatea

2% dintre copiii și până la 10% dintre adulții cu SN vor avea cel puțin un eveniment trombotic arterial sau venos, riscul fiind cel mai mare la pacienții cu nefropatie membranoasă și la cei cu albuminemia sub 2 g/dl (Tabelul 2)[1,3]. Cel mai frecvent apar trombozele venoase, dar se întâlnesc și tromboze arteriale spontane sau pe plăci de aterom preexistente.

Tromboza venei renale este o complicație frecventă a SN, fiind întâlnită clinic la 8% dintre pacienți, în timp ce imagistic prevalența estimată este mult mai mare, între 10 și 50%[1]. Manifestările acute constau

TABELUL 1. Cauzele frecvente de sindrom nefrotic la adult[1]

Nefropatia glomerulară cu leziuni minime
Glomeruloscleroza focală și segmentară
Nefropatia membranoasă
Glomerulonefrita membrano-proliferativă
Glomerulonefrita crioglobulinemică
Glomerulonefrita cu C3
Amiloidoza
Diabetul zaharat

TABELUL 2. Mecanismele patogenice ale hipercoagulabilității din sindromul nefrotic[1]

Creșterea nivelului plasmatic (stimularea sintezei hepatice)	Fibrinogen Alfa-2 macroglobulina Factorii V, VII Factorul von Willebrand
Scăderea nivelului plasmatic	Antitrombina III
Factori favorizanți	Hiperagregabilitate plachetară
	Imobilizare
	Infecție
	Hemoconcentrație • Diuretice • Extravazare tisulară
	Aterogeneză accelerată

TABELUL 3. Mecanismele de leziune (injurie) acută a rinichiului în sindromul nefrotic

Cauze prerenale:
- Depleție volemică: extravazare tisulară crescută, diuretice, mediat hemodinamic (IECA, sartani, inhibitori de calcineurină, AINS)

Edem renal
Necroză tubulară acută (sepsis, depleție volemică, substanță de contrast iodată)
Tromboză bilaterală de venă renală
Nefrită interstițială acută (furosemidă, antibiotice, AINS)
Obstrucția tubulară prin cilindri proteici
Boala glomerulară de fond (sindrom nefritic acut sau rapid progresiv).

IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene

în lombalgie, hematurie macroscopică, leziune acută a rinichiului (atunci când e bilaterală), embolie pulmonară. Însă frecvent este subclinică, datorită instalării progresive, cu dezvoltarea ulterioară a circulației colaterale.

Infecțiile

Riscul infecțios este semnificativ la pacienții cu SN, fiind una din principalele cauze de morbiditate și mortalitate. Se datorează atât terapiei imunosupresoare, cât și pierderii urinare de imunoglobuline G și factorului B al complementului cu rol de opsonine, ceea ce explică incidența crescută a infecțiilor cu germeni încapsulați, inclusiv cu localizări particulare (de exemplu, peritonita bacteriană spontană cu pneumococ, în special la copii). Alte cauze sunt reprezentate de acumularea de lichid în seroase, cu creșterea riscului infecțios, diluarea tisulară a factorilor umorali antiinfecțioși din cauza edemului interstițial (cu apariția celulitei), fragilitatea tegumentară cu creșterea accesului germenilor, pierderea urinară de zinc și transferină (factori cu rol important pentru activitatea limfocitară)[1].

Anomaliile metabolice

Apar din cauza pierderii urinare de proteine transportoare ale diverșilor hormoni (globulina de legare a hormonilor tiroidieni, proteina transportoare a vitaminei D, a cuprului), scăderea capacității de transport a medicamentelor care circulă legate de albumină (furosemidă, clofibrat, warfarină).

Leziunea (injuria) acută a rinichiului (LAR)

Apare prin diverse mecanisme (Tabelul 3).

Boala cronică de rinichi (BCR)

Toate bolile glomerulare care se manifestă cu SN, cu excepția NGLM, au riscuri variabile de progresie către BCR, riscul fiind direct proporțional cu severitatea proteinuriei. Metodele ce reduc această proteinurie [tratamentul imunosupresor al bolii de bază, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocantele receptorului pentru angiotensină 2 (BRA), inhibitorii de cotransportor de tip 2 de sodiu-glucoză (iSGLT2)] au drept efect și încetinirea/oprirea progresiei către stadii avansate de BCR.

Tratamentul SN

Tratamentul etiologic în cazul formelor secundare de SN constă în oprirea nefrotoxicului, tratament oncologic în cazul neoplaziilor, tratament antiviral în infecții (VHB, VHC, HIV), tratament imunosupresor în vasculite etc.

Tratamentul antiproteinuric presupune administrarea de medicamente ce scad presiunea intraglomerulară și reduc astfel riscul de progresie către BCR. Medicamentele utilizate sunt reprezentate de IECA sau BRA (care dilată arteriola eferentă) și iSGLT2 (care determină vasoconstricția arteriolei aferente). În ceea ce privește IECA și BRA, tratamentul va începe cu doze reduse și se va crește progresiv, testând toleranța clinică și biologică, prin determinarea creatininei serice și a potasemiei la 1-2 săptămâni de la inițiere sau de la creșterea dozei. Se va încerca pe cât posibil administrarea dozei maxime a medicamentului respectiv (de exemplu, perindopril sau ramipril 10 mg/zi, candesartan 32 mg/zi etc.), doză la care efectul nefroprotector este maxim. Nu se vor administra la gravide (risc teratogen), în stenoza bilaterală de arteră renală sau unilaterală în cazul rinichiului

TABELUL 4. Mecanismele de rezistență la acțiunea diureticelor

Reducerea biodisponibilității
- Scăderea absorbției digestive din cauza edemului peretelui intestinal
- Scăderea fracțiunii legate de albumină a furosemidei (cu reducerea transportului său la nivel renal)
- Scăderea secreției tubulare a furosemidei
- Legarea furosemidei de albumina din tubii renali

Creșterea absorbției tubulare distale a sodiului
- Deschiderea canalelor de sodiu sensibile la amiloridă (ENaC)
- Hiperaldosteronismul secundar depleției volemice

TABELUL 5. Efectele adverse metabolice ale diureticelor

Potasiul	Creștere: • Antialdosteronice • Triamteren, amiloridă	Scădere: • Acetazolamidă • Diuretice de ansă • Diuretice tiazidice
Calciul	Creștere: • Diuretice tiazidice	Scădere: • Diuretice de ansă
Magneziul		Scădere: • Diuretice de ansă • Diuretice tiazidice
Echilibrul acido-bazic	Acidoză metabolică: • Acetazolamidă • Antialdosteronice	Alcaloză metabolică: • Diuretice de ansă • Diuretice tiazidice

unic anatomic/funcțional și în caz de hiperpotasemie. Se va acorda atenție pacienților cu hipoperfuzie renală preexistentă, aceste clase de medicamente accentuând perfuzia renală redusă.

În cazul iSGLT2 (de exemplu, dapagliflozină 10 mg/zi) se va acorda atenție pacienților cu hipoperfuzie renală și se va întrerupe temporar medicația la pacienții cu boli acute (existând riscul cetoacidozei euglicemice la pacienții diabetici).

Tratamentul edemelor se bazează pe administrarea diureticelor în asociere cu dieta hiposodată (maximum 2 g de sare/zi). Pacienții cu SN sunt rezistenți la acțiunea diureticelor, necesitând doze semnificativ mai mari pentru obținerea efectului dorit (Tabelul 4). Se utilizează frecvent asocieri de diuretice care își potențează acțiunea diuretică prin blocarea secvențială a tubului renal și își neutralizează reciproc efectele adverse (Tabelul 5).

Tratamentul hipolipemiant cu statine, ezetimib, fenofibrat, trebuie să respecte recomandările privind populația generală. În general, tratamentul nu este necesar în cazul NGLM, în care SN este adesea rapid responsiv la tratament.

Tratamentul anticoagulant. Profilaxia cu doze reduse este necesară pe perioadele de imobilizare și în caz de hipoalbuminemie moderată (2-2,5 g/dl), în timp ce anticoagularea este necesară pe toată durata persistenței SN la pacienții cu antecedente trombotice, precum și la cei cu hipoalbuminemie severă (sub 2 g/dl)[1].

Managementul infecțiilor trebuie realizat prompt, la cea mai mică suspiciune. Poate fi necesară administrarea de imunoglobuline (10-15 g) la pacienții cu hipogamaglobulinemie severă. Se vor respecta schemele de vaccinare, dar vaccinurile vii atenuate sunt contraindicate la pacienții care primesc imunosupresoare.

Tratamentul hipoproteinemiei – se va avea în vedere dieta normoproteică (0,8-1 g/kg corp/zi) cu adăugarea la aport a pierderilor urinare și cu aport corespunzător de carbohidrați (cresc asimilarea proteinelor alimentare). În SN sever, nerespensiv la tratament, ce pune viața pacientului în pericol (de exemplu, SN congenital), se poate avea în vedere nefrectomia chimică (prin administrarea de AINS în doze mari, în asociere cu IECA și diuretice), prin embolizarea arterelor renale sau chirurgicală.

SINDROMUL NEFRITIC

Definiție

Este un sindrom determinat de inflamația glomerulară și care se manifestă prin disfuncție renală (frecvent), proteinurie glomerulară non-nefrotică, edeme (din cauza retenției hidro-saline) și hematurie glomerulară (cu hematii dimorfe și cilindri hematici).

Aspectul tipic al sindromului nefritic se întâlnește în glomerulonefrita acută difuză poststreptococică (vezi Capitolul 28).

Sindromul nefritic rapid progresiv se datorează unei leziuni glomerulare severe, cu ruptură de perete capilar, ceea ce dermină din punct de vedere histopatologic apariția semilunilor (a proliferării extracapilare). Leziunea este atât de severă încât determină pierderea rapidă, în decurs de zile-săptămâni, a funcției renale. Sindromul nefritic rapid progresiv se observă tipic în vasculitele ANCA pozitive și în boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară.

Sindromul nefritic rapid progresiv

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) se caracterizează clinico-biologic prin declinul rapid al funcției renale (scăderea cu cel puțin 50% a ratei de filtrare glomerulară în mai puțin de 3 luni), sindrom

TABELUL 6. Glomerulonefritele mediate imun care pot evolua rapid progresiv

Mecanismul patogenic	Imunofluorescență glomerulară	Glomerulonefrite rapid progresive
Anticorpi anti-MBG circulanți	Liniară	Fără hemoragie alveolară – GMN cu anticorpi anti-MBG Cu hemoragie alveolară – sindromul Goodpasture
Complexe imune glomerulare	Granulară	Nefrită lupică Nefropatia cu IgA și vasculita cu IgA Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică Glomerulonefrite acute asociate infecțiilor Nefropatie membranoasă forma cu semiluni Glomerulonefrita membrano-proliferativă Glomerulonefrita cu C3
Anticorpi ANCA	Pauciimună	Fără vasculită sistemică – GMN ANCA+ Vasculită fără astm și eozinofilie – poliangeita microscopică Granulomatoza cu poliangeită (boala Wegener) Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (boala Churg-Strauss)

GMN, glomerulonefrită; MBG, membrana bazală glomerulară; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilului; IgA, imunoglobulina A

nefritic (hipertensiune arterială, edeme, oligurie, proteinurie și sediment urinar activ), iar din punct de vedere histologic prin prezența semilunilor în mai mult de 50% dintre glomeruli.

Procesul patologic care determină apariția GNRP este inflamația glomerulară. Leziunile glomerulare, în acest caz, sunt atât de severe încât determină rupturi ale capsulei Bowman (CB) și ale membranei bazale glomerulare (MBG), cu un proces inflamator intens periglomerular și extravazarea de sânge în spațiul urinar. Extravazarea sângelui determină activarea cascadei inflamatorii și coagulării, cu infiltrat inflamator cu neutrofile și macrofage în spațiul urinar și apariția la acest nivel a fibrinei. Citokinele proinflamatorii împreună cu fibrina reprezintă triggerul pentru proliferarea celulelor epiteliale parietale, cu apariția semilunilor.

Semilunile sunt marca histologică a GNRP și sunt formate din fibrină, macrofage și celule epiteliale parietale. Diverse mecanisme patogenice pot determina apariția semilunilor (Tabelul 6). Dintre acestea, mai mult de 50% sunt glomerulonefrite (GMN) pauciimune, și dintre cele pauciimune, peste 90% sunt date de vasculite ANCA+. GMN ANCA+ sunt deci cea mai frecventă cauză de GNRP la adult[4].

În cadrul unui tip patogenic, cu cât este mai mare procentajul de semiluni, cu atât mai sever este prognosticul renal al pacientului. Însă prognosticul depinde și de tipul patogenic. Astfel, un pacient cu glomerulonefrită acută difuză postreptococică cu 50% semiluni are un prognostic net mai bun, comparativ cu un pacient cu boală cu anticorpi anti-MBG sau vasculită ANCA+ și care are semiluni în 25% dintre glomeruli[4]. Agresivitatea GNRP justifică agresivitatea terapiei imunosupresoare, în caz contrar, leziunile inflamatorii evoluează rapid, în decurs de câteva săptămâni, către leziuni fibroase ireversibile. Deci GNRP reprezintă o urgență nefrologică de diagnostic și tratament.

GLOMERULONEFRITELE ACUTE ASOCIATE INFECȚIEI

Definiție

Glomerulonefritele acute postinfecțioase sau asociate infecțiilor (GNAPI, *en. infection-related glomerulonephitis* – IRGN) sunt boli inflamatorii glomerulare caracterizate clinic de sindrom nefritic acut sau, mai rar, sindrom nefritic rapid progresiv, histologic cel mai frecvent de leziuni exsudative și proliferative localizate endocapilar ori, mai rar, extracapilar, patogenic de mecanisme imune mediate prin complexe imune sau infectare celulară renală directă și care apar în evoluția diverselor infecții, cel mai frecvent bacteriene.

Observată pentru prima dată în urmă cu peste 250 de ani și descrisă ca urină brună apărută în convalescența pacienților cu scarlatină, GNAPI a fost considerată inițial o complicație poststreptococică, fiind denumită glomerulonefrită acută difuză poststreptococică (GNADPS). Ulterior, manifestări asemănătoare au fost descrise și în evoluția altor boli infecțioase, în special cu stafilococ auriu, motiv pentru care în prezent poartă numele de GNAPI (Tabelul 7).

Date epidemiologice

Incidența GNADPS este în scădere în țările dezvoltate, dar rămâne o problemă în țările cu un statut socioeconomic precar, în care incidența estimată este de 9,3-28,5 la 100 000 de persoane[5]. Această incidență

TABELUL 7. Agenții infecțioși din glomerulonefrita asociată infecției

Virală	Bacteriană	Parazitară	Fungi
Hepatita B, C HIV Adenovirusuri Virusuri gripale Enterovirusuri Echovirusuri Coxsackie Epstein-Barr Citomegalovirus Virusul varicelos Oreion Rujeolă Rubeolă	Streptococ (beta-hemolitic, *viridans*, enterococ) Stafilococ (auriu, alb, *epidermidis*) *Treponema pallidum* Meningococ *Salmonella typhi* Enterobacterii *Brucella* *Leptospira* *Yersinia* *Rickettsia* *Legionella* *Mycobacterium leprae*	*Plasmodium (malariae, falciparum)* *Schistosoma (mansoni, hematobium)* *Fillaria* *Leischmania donovani* *Trichinella spiralis* *Echinococcus (granulosus, multilocularis)*	*Candida* *Coccidioides* *Histoplasma*

este însă subestimată, multe din cazuri evoluând subclinic, doar cu modificări discrete ale sumarului de urină. Este o boală a copilului mic (vârsta maximă 2-14 ani), cu predominanța sexului masculin de 2:1, sub 15% din totalul cazurilor apărând la vârste sub 2 ani și peste 40 de ani. Apare sporadic sau în epidemii în colectivități, iar vârful maxim de apariție este în sezonul rece. Are o rată de atac de 10-15% după infecții cu tulpini nefritigene, apariția sa fiind dependentă de o serie de factori favorizanți, inclusiv genetici și socioeconomici. Mortalitatea estimată este de 1% din totalul cazurilor, 97% dintre decese producându-se în țările mai puțin dezvoltate, la vârstnici și alcoolici. Riscul de GNADPS este de 5 ori mai mare după impetigo, comparativ cu localizarea faringiană a infecției. Majoritatea cazurilor apar după infecții cutanate cu serotipurile 47, 49, 55 și 57 și după faringite cu serotipurile 1, 2, 4 și 12[6]; foarte rar se asociază cu reumatismul articular acut, fiind vorba de serotipuri diferite. Dintre factorii favorizanți genetici, principalul implicat este legat de gene ale complexului major de histocompatibilitate de clasa II (DR1 și DR4).

Incidența celorlalte GNAPI este în creștere la populația adultă, în special în ceea ce privește glomerulonefrita acută postinfecțioasă cu predominanța IgA și care apare în special la pacienții diabetici cu stafilococii cutanate. Alte forme particulare sunt cele asociate endocarditei infecțioase, abceselor viscerale și glomerulonefrita de șunt (infectarea șuntului ventriculo-atrial la pacienții cu hidrocefalie internă). Diabetul este comorbiditatea cea mai frecventă, în 65% din cazuri, fiind asociată cu un prognostic prost, cu risc evolutiv către BCR[7]. Alte comorbidități frecvent întâlnite în GNAPI sunt neoplasmele, imunosupresia, inclusiv SIDA, alcoolismul, ciroza, malnutriția și consumul de droguri cu administrare intravenoasă[8]. Incidența maximă este la vârstnici (vârsta medie 58 de ani), 35% din totalul cazurilor fiind diagnosticate la cei peste 65 de ani[8]. În țările dezvoltate, incidența a crescut cu 300% comparativ cu a GNADPS, iar cel mai frecvent agent etiologic este stafilococul auriu meticilino-rezistent[9].

Etiopatogenie

Patogenia este mediată de depunerea de complexe imune la nivel mezangial și subepitelial, urmată de activarea cascadei complementului pe toate cele trei căi, dar în special pe cale alternativă, ceea ce explică nivelul plasmatic scăzut al fracțiunii C3 și depozitele glomerulare care conțin C3 (Fig. 1). Mecanismele care determină apariția acestor complexe imune sunt însă incomplet elucidate:

- Captarea pasivă la nivel glomerular a complexelor imune circulante.
- Ipoteza „spectatorului inocent“, prin depunerea de antigene bacteriene la nivel renal, cu formare de complexe imune *in situ*.
- Ipoteza mimetismului molecular dintre antigenele bacteriene și cele proprii glomerulare.
- Modificarea structurii antigenice renale prin acțiunea diverselor enzime bacteriene (de exemplu, neuraminidaza streptococică).

Dintre antigenele streptococice implicate, cel mai mult se discută despre *nephritis-associated plasmin receptor* (NAPlr) și exotoxina B pirogenă a streptococului (SPEB), cu precursorul său intens imunogen, zimogenul[10]. Formarea de complexe imune declanșează activarea cascadei complementului și a coagulării, cu generarea de citokine proinflamatorii și declanșarea mecanismelor patogenice ulterioare, ce determină apariția elementelor clinico-biologice ale sindromului nefritic acut (Fig. 1). Superantigenele stafilococice au capacitatea activării intense a limfocitelor T, cu generarea de citokine proinflamatorii, cu rol în apariția GNAPI asociate stafilococului.

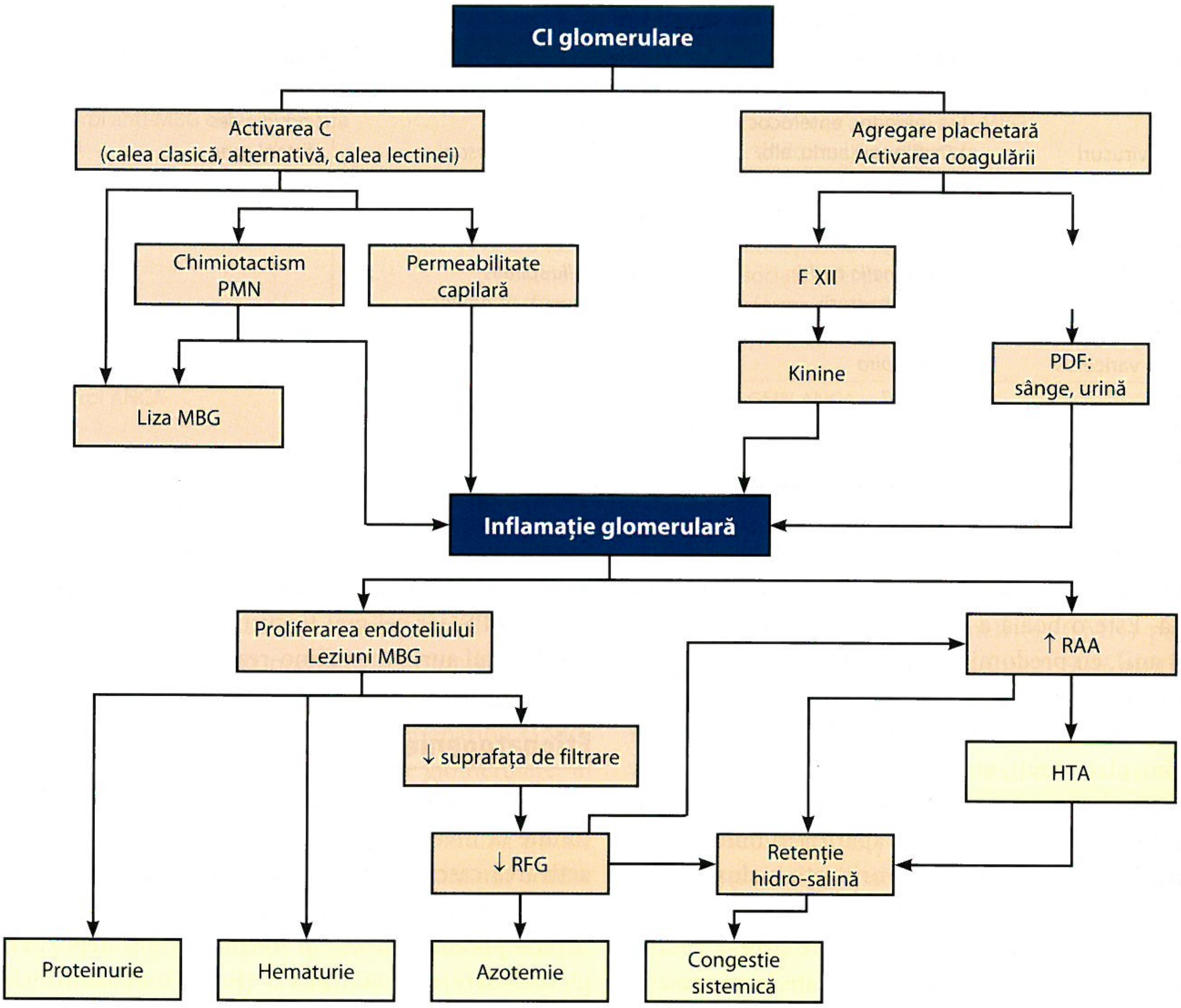

CI glomerulare
Activarea C
(calea clasică, alternativă, calea lectinei)
Agregare plachetară
Activarea coagulării
Chimiotactism
PMN
Permeabilitate
capilară
F XII
Kinine
PDF:
sânge, urină
Liza MBG
Inflamaţie glomerulară
Proliferarea endoteliului
Leziuni MBG
↑ RAA
↓ suprafaţa de filtrare
HTA
↓ RFG
Retenţie
hidro-salină
Proteinurie
Hematurie
Azotemie
Congestie
sistemică

FIGURA 1. Mecanismele patogenice în GNADPS.
CI, complexe imune; C, complement; MBG, membrana bazală glomerulară; RFG, rata de filtrare glomerulară; RAA, renină-angiotensină-aldosteron; HTA, hipertensiune arterială. PMN, polimorfonucleare; PDF, produşi de degradare a fibrinei.

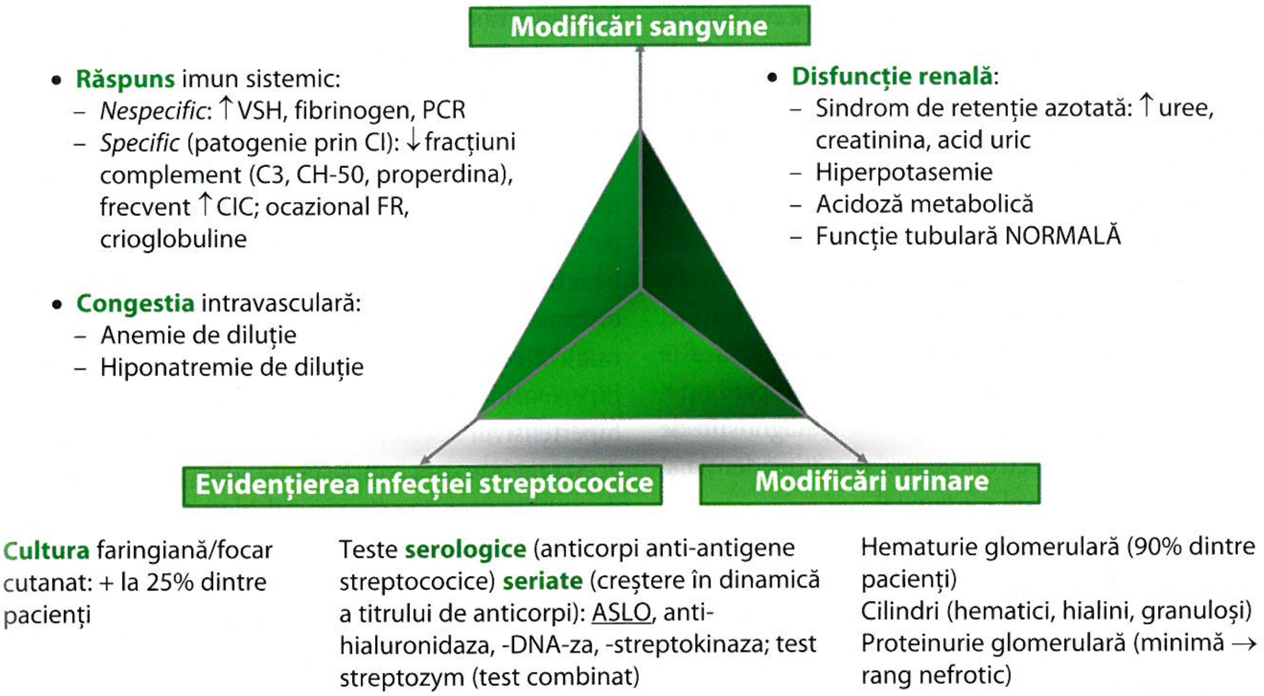
TABELUL 8. Diferenţele evolutive ale GNA postinfecţioase în funcţie de vârstă[8]

Vârsta	Debutul sindromului nefritic	Locul infecţiei	Microorganism	C3 scăzut	Prognostic
Copii	După infecţie la 1-3 săptămâni	Faringită Otită medie Impetigo	Streptococ	~90% din cazuri	Excelent (~90% recuperare completă)
Adulţi	În timpul infecţiei	Variabilă (piele, os, endocard, viscere etc.)	Cel mai frecvent stafilococ; Gram negativi	~30-80% din cazuri	Rezervat, sub 25% din cazuri cu recuperare completă

Tabloul clinic

Este foarte variabil, mergând de la modificări subclinice ale sumarului de urină şi hipocomplementemie tranzitorie până la sindrom nefritic rapid progresiv, cu LAR severă oligo-anurică. Prezentarea şi prognosticul sunt variabile, în funcţie de agentul etiologic şi de vârsta pacientului (Tabelul 8).

Debutul în GNADPS este frecvent brusc, după o perioadă de latenţă de 7-10 zile în cazul faringitei streptococice, de 3-6 săptămâni după impetigo. În perioada de stare, pacienţii acuză dureri lombare surde din cauza edemului renal. În formele simptomatice de boală, pacienţii prezintă semnele caracteristice sindromului nefritic acut (edeme, hipertensiune, hematurie şi proteinurie glomerulare, hipertensiune arterială şi grade variabile de insuficienţă renală). 30% dintre cei cu forme manifeste clinic prezintă hematurie macroscopică de culoare închisă („coca-cola", „ceai"). Simptomul caracteristic este edemul renal, în 90% din cazuri, însoţit de hipertensiune arterială dependentă de volum în 75% din cazuri. Hipertensiunea poate fi severă şi se poate complica prin encefalopatie hipertensivă (în special la copii) sau decompensare cardiacă



Modificări sangvine

- **Răspuns** imun sistemic:
  - *Nespecific*: ↑VSH, fibrinogen, PCR
  - *Specific* (patogenie prin CI): ↓fracțiuni complement (C3, CH-50, properdina), frecvent ↑CIC; ocazional FR, crioglobuline
- **Congestia** intravasculară:
  - Anemie de diluție
  - Hiponatremie de diluție
- **Disfuncție renală**:
  - Sindrom de retenție azotată: ↑uree, creatinina, acid uric
  - Hiperpotasemie
  - Acidoză metabolică
  - Funcție tubulară NORMALĂ

Evidențierea infecției streptococice

Cultura faringiană/focar cutanat: + la 25% dintre pacienți

Teste **serologice** (anticorpi anti-antigene streptococice) **seriate** (creștere în dinamică a titrului de anticorpi): ASLO, anti-hialuronidaza, -DNA-za, -streptokinaza; test streptozym (test combinat)

Modificări urinare

Hematurie glomerulară (90% dintre pacienți)
Cilindri (hematici, hialini, granuloși)
Proteinurie glomerulară (minimă → rang nefrotic)

FIGURA 2. Algoritmul diagnosticului pozitiv în GNADPS
VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; PCR, proteina C reactivă; CI, complexe imune; CIC, complexe imune circulante; FR, factor reumatoid; ASLO, anti-streptolizină O.

(la vârstnici). Până la 50% dintre adulții cu GNA postinfecțioasă pot necesita dializă de urgență, iar mortalitatea se apropie de 20% (în special prin complicații cardiace)[10].

Investigații paraclinice

Pacienții necesită evaluare extinsă sangvină și urinară, cu scopul evidențierii infecției recente streptococice, a elementelor biologice ale sindromului nefritic și răspunsului imun sistemic (nespecific, dat de infecția streptococică. și specific mecanismelor imune implicate în declanșarea leziunilor glomerulare) (Fig. 2).

Biopsia renală este indicată rareori în GNADPS, este mai frecvent necesară în celelalte cauze de GNA postinfecțioase. Indicațiile biopsiei renale în GNADPS sunt:

- Evoluții atipice/severe: evoluția rapid progresivă a bolii, oligurie persistentă peste o săptămână, disfuncție renală persistentă peste două săptămâni, sindrom nefrotic.
- Persistența nivelului scăzut al fracțiunii C3 a complementului peste 12 săptămâni.
- Suspiciunea unui alt diagnostic (de exemplu, nefrită lupică, vasculită etc.).

Microscopia optică pune în evidență o glomerulonefrită acută exsudativă și proliferativă endocapilară. Se observă exsudat inflamator subendotelial, format predominant din polimorfonucleare, alături de macrofage și eozinofile. Apare proliferarea celulelor mezangiale și endoteliale. Consecințele exsudației și proliferării sunt reprezentate de creșterea globală în dimensiuni a glomerulilor, hipercelularitate glomerulară globală și îngustarea spațiului Bowman, cu apariția oliguriei. Arterele și arteriolele sunt tipic neafectate, ceea ce asigură diagnosticul diferențial cu vasculitele. În colorațiile speciale (impregnare argentică, tricromică Masson) se observă depozite subepiteliale care corespund complexelor imune din imunofluorescență. Rareori, la pacienții cu sindrom nefritic rapid progresiv, se observă rupturi ale peretelui capilar și ale capsulei Bowman, cu apariția proliferării extracapilare (semiluni).

În infecțiile trenante (de exemplu nefrita de șunt) aspectul poate îmbrăca un tipar membrano-proliferativ (vezi capitolul Glomerulonefrita membrano-proliferativă), cu depozite masive subendoteliale. GNAPI asociată endocarditei poate avea aspect necrozant și semilunar, similar celui întâlnit în vasculitele ANCA pozitive; de altfel, nu de puține ori, pacienții cu endocardită pot asocia pozitivitate pentru ANCA.

Imunofluorescența în GNADPS pune în evidență depozite granulare (tipice pentru complexele imune) la nivel mezangial și în pereții capilari. Depozitele imune sunt formate din IgG, fracțiunea C3 a complementului, properdină, IgM și IgA slabe/absente. Fibrina este pozitivă la pacienții cu semiluni (rareori).

În cazul GNAPI de alte cauze, mai ales stafilococică, la nivel mezangial se pun în evidență depozite moderate/masive de IgA, ceea ce poate crea confuzii de diagnostic cu nefropatia cu IgA. Însă, spre deosebire de boala Berger, imunofixarea pentru IgA în GNAPI este mai slabă decât cea pentru C3. GNAPI asociată endocarditei are frecvent un aspect pauciimun.

Microscopia electronică evidențiază depozite electronodense sub formă de „cocoașe" (*humps*), localizate pe versantul extern al membranei bazale glomerulare și care corespund depozitelor imune. Deși frecvent întânite în GNA postinfecțioase, aceste depozite pot lipsi, iar atunci când sunt prezente, nu reprezintă în mod obligatoriu un diagnostic de GNAPI. Depozite electronodense se pot evidenția și subendotelial, și la nivel mezangial.

Diagnosticul pozitiv

În majoritatea cazurilor, în special în GNADPS, contextul epidemiologic și elementele clinico-biologice ale sindromului nefritic acut sunt înalt sugestive pentru diagnostic (Fig. 2), astfel încât biopsia renală este indicată rareori. Atunci când este necesar, biopsia renală, în majoritatea cazurilor, tranșează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial

Alte boli glomerulare care asociază hipocomplementemie sunt glomerulopatia cu C3, nefrita lupică, glomerulonefrita crioglobulinemică.

Cauzele de hematurie macroscopică:

- Non-glomerulară – litiaza reno-urinară, tumori, tuberculoza renală.
- Glomerulară – nefropatia cu IgA, sindromul Alport.

Diagnosticul diferențial histologic:

- Glomerulopatia cu C3 este cel mai dificil diagnostic diferențial, de multe ori aspectele histologice sunt similare, astfel încât pot fi necesare studii extinse, inclusiv genetice, privind cascada complementului.
- Nefropatia cu IgA.
- Vasculitele ANCA pozitive.

Tratament

Tratamentul antibiotic în GNADPS se adresează focarului streptococic. Se poate face cu penicilină, cu administrare orală sau intramusculară, ori cu forma de depozit în doză unică, benzatin-penicilina 1 200 000 UI la adult, doză înjumătățită la copiii mici. În cazul celor alergici se pot utiliza aminopeniciline, cefalosporine de generația I sau macrolide. Tratamentul profilactic al contacților în colectivități limitează răspândirea streptococului și poate preveni apariția GNADPS; din păcate însă, odată declanșate procesele imune și instalat sindromul nefritic, tratamentul antibiotic nu mai poate influența evoluția bolii.

Tratamentul sindromului nefritic acut este suportiv. Dieta va fi hiposodată, hipoproteică și cu restricție hidrică în caz de oligurie. Retenția hidro-salină va beneficia de diuretice, în special diuretice de ansă, cu evitarea celor antialdosteronice (risc de hiperpotasemie). Deoarece mecanismul patogenic principal al hipertensiunii arteriale este retenția hidro-salină, antihipertensivul de elecție va fi tot diureticul de ansă; dacă acesta nu este suficient, se poate adăuga orice altă clasă de antihipertensive (în special blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice), dar se vor evita IECA și sartanii (risc de hiperpotasemie). Complicațiile disfuncției renale (hiperpotasemia, acidoza metabolică) vor beneficia de tratamentul specific.

În cazuri rare, poate fi indicată dializa de urgență: anurie prelungită, retenție hidro-salină marcată, complicată cu encefalopatie hipertensivă sau insuficiență cardiacă, hiponatremie de diluție refractară, acidoză metabolică sau hiperpotasemie severe.

Fiind o boală autolimitată, tratamentul patogenic imunosupresor este rareori indicat. El poate fi recomandat la pacienții cu glomerulonefrită rapid progresivă sub forma puls-corticoterapiei cu metilprednisolon i.v. 500-1 000 mg/zi, 3 zile, urmat de prednison oral 1 mg/kg/zi, două luni, cu scăderea progresivă a dozelor.

În cazul GNAPI, tratamentul de bază este antibiotic și de susținere renală. Imunosupresia este contraindicată, cel puțin pe perioada infecției active, ceea ce subliniază necesitatea diferențierii histologice de nefropatia cu IgA, care poate avea indicație de corticoterapie (vezi capitolul Nefropatia cu imunoglobulina A).

Evoluție. Complicații. Prognosticul și monitorizarea bolii

Evoluția naturală, tipică în cazul copiilor, este spontan rezolutivă în majoritatea cazurilor. Oliguria se remite în aproximativ o săptămână, retenția hidro-salină (edemele, hipertensiunea) dispare în una-două săptămâni. Normalizarea fracțiunii C3 se realizează în 4-12 săptămâni, în timp ce modificările sumarului de urină (proteinuria, hematuria) se remit în câteva luni până la 1 an, fără afectarea prognosticului pe termen lung[10]. Spre deosebire de copii, adulții au risc mai mare de a dezvolta BCR evolutivă în 20-25 de ani către stadiul final; riscul este prezent mai ales la pacienții cu anomalii de reglare a cascadei complementului, aceștia evoluând către glomerulopatie cu C3[11].

Prognosticul formei cu semiluni este semnificativ mai bun comparativ cu al altor glomerulonefrite rapid progresive, dar disfuncția renală reziduală apare la peste 50% dintre pacienți[10].

Prognosticul renal al GNADPS este excelent în cazul copiilor, dar mai rezervat în cazul adulților, în special al celor cu comorbidități. Și prognosticul vital este mai rezervat în cazul vârstnicilor cu comorbidități, cu incidență de 30-77% a LAR severe (pacienții cu sindrom nefrotic și sindrom nefritic rapid progresiv având risc mai mare), 40% a insuficienței cardiace congestive, 20% a proteinuriei de rang nefrotic[11]. Mortalitatea este sub 1% la copii și se datorează în special encefalopatiei hipertensive și mult mai rar complicațiilor LAR severe (hiperpotasemie, acidoză metabolică, hiponatremie diluțională), dar poate ajunge la 20% în cazul vârstnicilor, la care decesul este cauzat în special de decompensarea cardiacă.

Prognosticul adulților cu GNAPI este semnificativ mai prost, în parte și din cauza comorbidităților, în special diabetul zaharat, care, la rândul său, poate determina leziuni renale. Recuperarea completă a funcției renale este întâlnită la mai puțin de jumătate dintre pacienți; în cazul diabetului zaharat, prognosticul este și mai sumbru, peste 50% progresând către stadiul final de BCR[8].

DE REȚINUT

- Bolile inflamatorii glomerulare apar în evoluția diverselor infecții, cel mai frecvent bacteriene, caracterizate clinic de sindrom nefritic acut sau, mai rar, sindrom nefritic rapid progresiv.
- Histologic se caracterizează cel mai frecvent prin leziuni exsudative și proliferative localizate endocapilar sau, mai rar, extracapilar.
- Mecanismul patogenic major este reprezentat de mecanismele imune mediate prin complexe imune sau de infectarea celulară renală directă.
- Incidența GNADPS este în scădere în țările dezvoltate, incidența celorlalte GNA postinfecțioase este în creștere la populația adultă, în special în ceea ce privește glomerulonefrita acută postinfecțioasă cu predominanța IgA și care apare mai ales la pacienții diabetici cu stafilococii cutanate.
- În majoritatea cazurilor, contextul epidemiologic și elementele clinico-biologice ale sindromului nefritic acut sunt înalt sugestive pentru diagnostic, astfel încât biopsia renală este rareori indicată.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ CU LEZIUNI MINIME

Definiție

Nefropatia glomerulară cu leziuni minime (NGLM), cunoscută în trecut ca nefroza lipoidă, este cea mai frecventă cauză de SN la copil, fiind responsabilă de aproximativ 90% din toate cauzele de SN idiopatic la această vârstă[12]. La adult apare mai rar, fiind cauza a 10-15% dintre toate SN. Adolescența reprezintă perioada de tranziție de la cauzele pediatrice ale SN la cele ale adultului. Este definită histologic de absența anomaliilor glomerulare în microscopia optică, cu prezența modificărilor ultrastructurale de la microscopia electronică, ștergerea difuză a proceselor pediculate ale podocitelor. Din punct de vedere clinico-biologic, se manifestă ca sindrom nefrotic, în general cortico-sensibil.

Date epidemiologice

Unul din cele mai importante studii de epidemiologie a SN la copii este *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC), NGLM fiind diagnosticată la 363 din cei 471 de copii analizați (incidență de 77%)[13] și fiind responsabilă de 94% dintre cazurile de SN ce a răspuns la corticoterapie în maximum 8 săptămâni la copiii de peste 6 ani. Incidența la copii variază de la 1,2 la 7 per 100 000 de cazuri, cu o prevalență de 16 la 100 000 de cazuri și are o apariție sezonieră, cele mai multe cazuri, inclusiv recăderi, fiind raportate în timpul iernii[14]. Incidența maximă este în populația asiatică și europeană, fiind mult mai rară la afro-americani, la care cauza principală a SN este glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS), în special forme genetice și alele cu risc înalt ale genei pentru apolipoproteina 1 – APOL1[15]. În copilărie este de două ori mai frecventă la sexul masculin, dar, ulterior, incidența devine egală pe sexe.

Etiopatogenie

Majoritatea pacienților cu NGLM au forme idiopatice. De cele mai multe ori, tipurile secundare de boală nu pot fi diferențiate clinic și histologic de formele primitive. Dintre cauzele secundare, limfomul

TABELUL 9. Cauzele secundare ale NGLM

Toxic-medicamentoase
Antiinflamatoare nesteroidiene
Litiu (rar)
Săruri de aur (rar)
Interferon alfa
Antibiotice – aminopeniciline, cefalosporine (rar)
Bifosfonați (rar)
Trimetadionă
Salazopirină
Mercur
Inhibitorii punctelor de control
Alergii
Înțepături de insecte
Imunizări
Praf de casă
Polen
Neoplazii
Limfom Hodgkin
Leucemie limfatică cronică (rar)
Mycosis fungoides
Tumori solide (rar) – de plămân, sân, rinichi, ficat, stomac, pancreas
Infecții
Sifilis
HIV (rar)
Mycoplasma
Borelioză (boala Lyme)

Hodgkin, atopia, consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (în acest caz NGLM apărând ca reacție idiosincrazică) și expunerea la anumite toxice sunt cele mai frecvente (Tabelul 9).

Spre deosebire de celelalte cauze secundare de NGLM, cea la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) apare în general după expunerea îndelungată la medicament, iar pacienții asociază frecvent:

- manifestări ale sindromului DRESS (rash generalizat, febră, artralgii, adenopatii generalizate, eozinofilie);
- disfuncție renală;
- la biopsia renală: asocierea între NGLM și nefropatie tubulo-interstițială acută.

Patogenia podocitopatiei și implicit a proteinuriei din NGLM este incomplet elucidată. Shalhoub, în 1974, a fost primul care a propus existența unui factor solubil circulant, probabil citokină, cu toxicitate podocitară și creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare (MBG)[16]. Acest factor solubil are cel mai probabil ca origine limfocitul T, ipoteză ce a plecat de la posibila asociere cu limfomul Hodgkin și atopia, răspunsul rapid la corticoterapie și ciclofosfamidă (medicamente ce induc depleția limfocitelor T) și absența infiltratului inflamator la biopsie. Cu toate acestea, nici până în prezent nu s-a putut elucida precis care este această citokină. O altă ipoteză susține pierderea sau reducerea încărcăturii electronegative a endoteliului glomerular și a MBG, dar studiile contrazic scăderea conținutului de heparan sulfat de la acest nivel.

Rolul limfocitului B este susținut de efectul benefic al rituximabului, medicament cu acțiune anti-CD20 localizat pe suprafața acestor limfocite. Se sugerează astfel ca sursă a factorului circulant fie limfocitul B, fie limfocitul T, prin intermediul unei căi stimulate de limfocitul B. Deoarece rituximabul este eficient în SN cortico-sensibil (SNCS) și mult mai puțin în cel cortico-rezistent, apare ipoteza că răspunsul la corticoterapie are la bază mecanisme patogenice diferite în NGLM[17].

Disfuncția podocitară a fost propusă pentru explicarea proteinuriei ce apare în NGLM: alterarea proteinelor diafragmei de filtrare (reducerea fosforilării nefrinei), transformarea podocitului în celulă prezentatoare de antigen (prin expresia CD 80) cu activarea căii co-stimulatoare a limfocitului T[18], supraexpresia CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte–associated antigen* 4) cu rol de asemenea în activarea limfocitului T, sau supraexpresia Angptl-4 (*angiopoietin-like* 4)[19]. Datele sunt însă discordante în ceea ce privește mecanismele podocitopatiei din NGLM.

Tabloul clinic

Tabloul clinic și biologic este dominat de prezența SN (vezi Sindromul nefrotic) cu proteinurie, hipoalbuminemie, edeme, dislipidemie. Debutul sindromul edematos este cel mai frecvent brusc și rapid, în special la copil, ajunge să se complice cu anasarcă, în absența tratamentului specific. Debutul se poate asocia cu o infecție, cel mai frecvent respiratorie, sau cu imunizare. Rapiditatea evoluției SN este caracteristica NGLM, spre deosebire de SN din alte patologii glomerulare. Dintre acuzele mai rare fac parte complicațiile infecțioase, printre care celulita membrelor inferioare din cauza suprainfecției bacteriene, ca urmare a sindromului edematos marcat, sau peritonita bacteriană spontană, în special la pacienții pediatrici cu ascită. O formă particulară de PBS, întâlnită la copii, este infecția lichidului de ascită cu pneumococ. Spre deosebire de alte boli glomerulare, tensiunea arterială în NGLM este normală. Hematuria macroscopică este absentă în NGLM, apariția ei sugerând o altă patologie sau o complicație (tromboza de venă renală). Durerile lombare sunt absente în general, dar în cazul edemului renal (nefrosarcă) pot apărea dureri lombare surde; lombalgiile violente sugerează tromboza de venă renală. Riscul tromboembolic este de 10 ori mai mare la adulții cu NGLM comparativ cu copiii și este mai frecvent la pacienții cu hipoalbuminemie severă. Pacienții pot dezvolta rareori striații

TABELUL 10. Diagnosticul histologic al NGLM

Microscopie optică	Leziuni minime/absente • uneori: creșterea minimă a matricei și celularității mezangiale • cilindri hialini, grășoși intratubulari • rareori: nefrită acută interstițială (după AINS, inhibitorii punctelor de control) • edem interstițial renal
Imunofluorescență	Depozite de imunoglobuline și complement absente sau limitate la mezangiu și formate doar din IgM
Microscopie electronică	Ștergerea difuză a proceselor pediculate ale podocitelor Absența depozitelor electronodense MBG normală

AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; IgM, imunoglobulina M; MBG, membrana bazală glomerulară.

albe unghiale (liniile Muehrcke), iar adulții pot avea xantoame sau xantelasme.

Investigații paraclinice

Tabloul paraclinic este dominat de elementele biologice ale sindromului nefrotic (vezi Sindromul nefrotic). Sindromul inflamator, dislipidemia marcată (mergând până la lipidurie) și hipogamaglobulinemia sunt elemente constante ale NGLM și apar întotdeauna în recăderi.

Funcția renală este în general normală. Cu toate acestea, până la 30% dintre adulții cu NGLM pot dezvolta grade variate de LAR, mergând rar până la forme oligurice severe. În acest caz, elementele patologice sunt variate și sunt dominate de edem renal interstițial, grade variate de necroză acută tubulară și colmatarea tubilor renali prin cilindri hialini (proteici). Similar hematuriei macroscopice și hipertensiunii arteriale, LAR severă sau persistentă trebuie să ridice suspiciunea unei complicații (tromboză de venă renală), cauză secundară (de exemplu, nefrita interstițială alergică medicamentoasă), sau o altă patologie glomerulară.

Diagnosticul pozitiv

Deoarece NGLM este cea mai frecventă cauză de SN la copiii sub 10 ani și este cortico-sensibil, biopsia renală (PBR) nu se realizează de primă intenție la copii; la adulți, din contră, SN având patologii mult mai variate, diagnosticul susținut histologic este obligatoriu (Tabelul 10). Biopsia renală la copii este indicată în cazul SN cu apariție precoce (sub vârsta de 6-9 luni) sau la adolescență, în cazul lipsei de răspuns după 8 săptămâni de corticoterapie, ori în cazul unor manifestări atipice, pentru care nu există o explicație clară și care pot sugera altă etiologie (hematurie macroscopică, sediment urinar cu hematii dismorfe și/sau cilindri hematici, hipertensiune arterială sau LAR persistente, fracțiunea C3 a complementului persistent scăzută).

SN din NGLM este cortico-sensibil. În aceste condiții, lipsa de răspuns la corticoterapia inițială indică efectuarea PBR la copil sau repetarea acesteia, dacă la prima PBR diagnosticul a fost de NGLM. Cel mai frecvent este vorba de o altă patologie – GSFS, care, din cauza leziunilor focale, poate determina erori de eșantionaj la momentul efectuării primei biopsii; astfel, diagnosticul histopatologic este eronat, de NGLM, și nu de GSFS.

Tratament

Măsuri generale

Vizează tratamentul SN (vezi Sindromul nefrotic). Se va evita repausul prelungit la pat (risc crescut de tromboză) și se va lua în considerare anticoagularea profilactică în cazul SN prelungit și al hipoalbuminemiei severe. Tratamentul hiperlipemiei este rareori necesar, datorită remisiunii frecvent rapide a SN.

Tratamentul formelor secundare de NGLM

În cazul formelor postmedicamentoase se va opri medicamentul incriminat și se va lua în considerare o cură scurtă de corticosteroizi. NGLM asociat limfomului Hodgkin răspunde cel mai adesea la chimioterapia țintită, însă, uneori, în cazul răspunsului întârziat, poate fi necesară corticoterapia, similar schemelor din formele primare de NGLM.

Tratamentul formelor primare de NGLM

Tratamentul de prima linie este corticoterapia (GC), majoritatea pacienților răspunzând prin remisiune completă (Tabelul 11). De menționat că, în cazul NGLM, răspunsul la tratament este de tipul „tot sau nimic", nu există remisiuni parțiale. Doza inițială de GC, dacă este tolerată, se va menține minimum 4 săptămâni, dacă se obține remisiunea, și maximum 16 săptămâni, dacă nu se obține remisiunea. În cazul corticorezistenței se recomandă repetarea biopsiei renale, însă nu înainte de a se exclude o eventuală necomplianță la tratament. În cazul contraindicațiilor

TABELUL 11. Tratamentul NGLM[20]

Medicament	Doză	Rata de remisiune (completă și parțială)
Episodul inițial: **GC** ***Prednison sau prednisolon***	1 mg/kg/zi (maximum 80 mg/zi) sau 2 mg/kg (maximum 120 mg) la două zile Timp de minimum 4 săptămâni – maximum 16 săptămâni Dozele încep să se scadă la două săptămâni după remisiune. După remisiune, dozele se scad în minimum 24 de săptămâni **Alternativa**: metilprednisolon i.v., urmat de prednison oral în doză mică.	80-90%
Episodul inițial cu contraindicații pentru GC		
Ciclofosfamidă oral	2-2,5 mg/kg/zi, timp de 8 săptămâni	75%
Ciclosporină	3-5 mg/kg/zi în două prize, timp de 1-2 ani	75%
Tacrolimus	0,05-0,1 mg/kg în două prize, timp de 1-2 ani	90%
Recăderi frecvente/ Corticodependență		
Ciclofosfamidă oral	2-2,5 mg/kg/zi, cu ajustare în funcție de nr. de leucocite, timp de 8-12 săptămâni. Cura de 12 săptămâni se asociază cu mai puține recăderi la pacienții corticodependenți.	75%
Inhibitorii de calcineurină		
Ciclosporină	3-5 mg/kg/zi în două prize, 1-2 ani	75-90%
Tacrolimus	0,05-1 mg/kg/zi în două prize, 1-2 ani • Dacă se monitorizează nivelurile serice, cele inițiale trebuie să fie: – ciclosporina 150-200 ng/ml – tacrolimus 4-7 ng/ml • După întreruperea GC, se va încerca reducerea dozei de CNI – <3 mg/kg/zi pentru ciclosporină – <0,05 mg/kg/zi pentru tacrolimus • scăderea și întreruperea dozelor CNI se va încerca după minimum 1 an de tratament • dacă pacientul este dependent de CNI, doza se va titra la minimum posibil pentru menținerea remisiunii, cu monitorizarea funcției renale (dacă apare disfuncție renală, se va efectua PBR) • se va face trecerea pe alt medicament dacă intervine toxicitatea renală la CNI	90%
Rituximab	**Regim de inducție:** – 375 mg/m^2 săptămânal – 4 doze – 375 mg/m^2 doză unică; repetat după o săptămână dacă limfocitele CD19 >5/mm^3 – 1 g per aplicație, două aplicații, la două săptămâni interval **Recădere după inducție :** – ciclosporină 150-200 ng/ml – 375 mg/m^2 – o aplicație sau 1 g – o aplicație	70%
Analogii de acizi micofenolici	**Doza inițială:**	
Micofenolat mofetil	1000 mg × 2 /zi	
Micofenolat de sodiu	720 mg × 2/zi Se încearcă scăderea treptată sau întreruperea după minimum 1 an de tratament, dacă este posibil.	

CNI, inhibitori de calcineurină; GC, glucocorticoizi; PBR, biopsie renală

sau al reacțiilor adverse inacceptabile la GC, se va recurge la medicația de linia a doua. O mențiune pentru ciclofosfamidă: deși foarte eficientă, se va evita în cazul copiilor sau al adulților cu potențial fertil, din cauza riscului asociat de infertilitate. Recăderile rare se vor trata la fel ca primul episod, în timp ce pentru pacienții cu recăderi frecvente sau corticodependență la doze mai mari de 20 mg/zi de prednison, se va lua în considerare medicația de linia a doua.

Evoluție. Complicații

Remisiunea spontană este foarte rară în SN din NGLM. Corticosensibilitatea este caracteristica acestui SN, dar recăderile apar frecvent și este necesar tratamentul repetat sau îndelungat, uneori cu medicamente de linia a doua. Dintre copiii cu NGLM, 25% nu mai recad niciodată, 25% recad rareori și 50% au recăderi frecvente sau sunt corticodependenți[12].

TABELUL 12. Definirea termenilor utilizați în sindromul nefrotic[20]

Sindrom nefrotic	Proteinurie >3,5 g/zi cu hipoalbuminemie <3 g/dl
Remisiune completă	Proteinurie <200 mg/zi și albuminemie >3,5 g/dl
Remisiune parțială*	Proteinurie între 0,21-3,4 g/zi ± scăderea cu mai mult de 50% față de valoarea inițială
Corticorezistență	Lipsa obținerii remisiunii complete după 8 săptămâni (copii)/16 săptămîni (adulți) de corticoterapie în doză maximă
Recăderi rare	O recădere în maximum 6 luni de la un răspuns inițial sau 1-3 recăderi în interval de 12 luni
Recăderi frecvente	Două sau mai multe recăderi în 6 luni de la răspunsul inițial sau mai mult de 3 recăderi în interval de 12 luni
Corticodependență	Reapariția proteinuriei la scăderea dozelor de corticosteroid sau în maximum 14 zile de la oprirea corticoterapiei

* Nu există în NGLM

Se apreciază că pacienții aflați în remisiune de mai mult de 5 ani au risc redus de a mai prezenta recăderi[21]. Două treimi dintre recăderi sunt precipitate de infecții ale tractului respirator.

Complicațiile apar din cauza SN (vezi Sindromul nefrotic) sau a medicației imunosupresoare. Pe termen lung, NGLM este considerată o boală cu prognostic renal bun, funcția renală nu este afectată dacă nu apar complicații de tipul trombozei de venă renală. Această evoluție este în contrast cu reducerea funcției renale, care poate apărea în GSFS.

DE REȚINUT

- NGLM este cea mai frecventă cauză de SN la copil, fiind responsabilă de aproximativ 90% din toate cauzele de SN idiopatic la această vârstă. La adult apare mai rar, fiind cauza a 10-15% dintre toate SN.
- Este definită histologic de absența anomaliilor glomerulare în microscopia optică, cu prezența modificărilor ultrastructurale de la microscopia electronică, ștergerea difuză a proceselor pediculate ale podocitelor.
- Din punct de vedere clinico-biologic se manifestă ca sindrom nefrotic, în general cortico-sensibil.
- Rapiditatea evoluției SN este caracteristica NGLM, spre deosebire de SN din alte patologii glomerulare.
- Tratamentul de prima linie este corticoterapia, majoritatea pacienților răspunzând prin remisiune completă. Răspunsul la tratament este de tipul „tot sau nimic", nu există remisiuni parțiale.
- În cazul contraindicațiilor sau al reacțiilor adverse inacceptabile la GC, se va recurge la medicație de linia a doua.
- Recăderile rare se vor trata la fel ca primul episod, în timp ce pentru pacienții cu recăderi frecvente sau cu corticodependență la doze mai mari de 20 mg/zi de prednison, se va lua în considerare medicația de linia a doua.
- Pe termen lung, NGLM este considerată o boală cu prognostic renal bun.

GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ȘI SEGMENTARĂ

Definiție

Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) este un tipar de leziune glomerulară caracterizat de glomeruloscleroză focală (afectează mai puțin de 50% dintre glomeruli) și segmentară (afectează o parte din ghemul capilar glomerular)[22]. Are ca mecanism patogenic principal leziunea podocitară, ceea ce determină alterarea citoarhitecturii podocitare în microscopia electronică. Pe măsură ce GSFS progresează, glomeruloscleroza devine mai extinsă. Se manifestă frecvent prin sindrom nefrotic, proteinurie de rang nefrotic fără alte elemente de SN sau proteinurie sub-nefrotică și este o cauză majoră de BCR în stadiu final (BCRF) în anumite populații[23].

Date epidemiologice

Este a doua cauză de SN la copil după NGLM, iar la adult după nefropatia membranoasă. O serie de studii bioptice au arătat creșterea incidenței GSFS atât la copii, cât și la adulți, mai ales la anumite populații. În SUA este cea mai frecventă glomerulopatie ce determină BCRF. Forma primară de GSFS este mai frecventă la sexul masculin, iar BCRF din cauza GSFS este de 1,5-2 ori mai frecventă la sexul masculin.

Incidența GSFS este mai mare la afro-americani comparativ cu populația albă și cea asiatică, iar afro-americanii au un risc de 4 ori mai mare de BCRF, din cauza GSFS, comparativ cu rasa albă[24].

Etiopatogenie

Fiziologic, bariera de filtrare glomerulară funcționează ca o membrană semipermeabilă înalt specializată, ce împiedică trecerea macromoleculelor în urină. Această barieră este formată din endoteliul capilarelor glomerulare, MBG și podocite, care formează între procesele pediculate porul de filtrare. GSFS este un fenotip comun de răspuns la diverse lezări glomerulare (Tabelul 13), manifestate la nivel podocitar prin alterarea semnalizării intercelulare, reorganizarea citoscheletului de actină cu ștergerea extensivă a proceselor pediculate și, în final, apoptoză podocitară, ceea ce determină un stres suplimentar asupra podocitelor rămase. Gradul podociturиei, ca rezultat al detașării podocitelor apoptotice de MBG, se corelează cu extensia glomerulosclerozei[25]. Se consideră că atât NGLM, cât și GSFS forma primară se datorează existenței unui factor circulant de solubilizare cu efect toxic podocitar, dar până în prezent este neclar care este acest factor. Argumentele în acest sens sunt:

- Existența unui nivel semnificativ mai mare al anumitor mediatori în serul pacienților cu GSFS, considerați a putea avea rol de factor stresor podocitar, comparativ cu pacienți cu proteinurii similare, dar având alte tipuri de glomerulopatii (de exemplu, uPAR circulant solubil - suPAR);
- Recidiva precoce post-transplant renal a formelor primitive de GSFS, însă nu și a celor genetice;
- Efectul favorabil al plasmaferezei în aceste recidive.

TABELUL 13. Clasificarea etiologică a GSFS[23]

Forma primară

Probabil mediată de un factor circulant de permeabilitate

Forme secundare

Genetice
- Mutații ale genelor care codează proteine ale porului de filtrare (nefrină, podocină, WT1, alfa actinină 4, TRPC6 etc.)
- Alele de risc ale *APOL1*

Virale
- HIV
- Citomegalovirus
- Parvovirus B19
- SARS-CoV-2

Toxic-medicamentoase
- Heroină
- Interferon
- Bifosfonați (în special pamidronat)
- Inhibitori ai mTOR
- Litiu
- Inhibitori de tirozinkinază
- Steroizi anabolizanți

Răspuns maladaptativ renal
- Masă renală redusă: oligomeganefronia, greutate foarte mică la naștere, agenezie renală unilaterală, nefropatia de reflux, ablație renală chirurgicală, displazia renală, nefropatia cronică de grefă, BCR avansată de orice cauză cu reducerea numărului de nefroni funcționali
- Masă renală inițial normală: HTA, boala ateroembolică renală, boli congenitale cianogene, siclemie, obezitate, masă musculară mult crescută (culturiști).

BCR, boală cronică de rinichi; HTA, hipertensiune arterială

Un rol important în apariția GSFS îl are și hiperfiltarea glomerulară, cu creșterea presiunii intracapilare glomerulare, dovadă fiind valoarea crescută a RFG și glomerulomegalia observate în stadiile incipiente de GSFS primară sau în formele secundare de GSFS, asociate obezității, de exemplu. În zonele denudate, capilarul glomerular își pierde suportul oferit de podocite, se balonizează și se apropie de capsula Bowman (CB), determinând în timp apariția sinechiilor floculo-capsulare, observate în microscopia optică (MO) și microscopia electronică (ME). Celulele parietale ale CB au rol major atât în procesele reparatorii, cât și în cele sclerozante observate în GSFS. Aceste celule au capacitatea de a acoperi rapid zonele denudate de podocite, dar au o contribuție minimă în regenerarea podocitelor, celule terminale înalt specializate. Celulele parietale au deci un rol major în glomeruloscleroză, datorită migrării lor către ghemul capilar și transformarea într-un fenotip profibrotic, cu sintetizarea de proteine ale matricei extracelulare[26].

Tabloul clinic al bolii este dominat de prezența proteinuriei glomerulare, care poate fi non-nefrotică sau nefrotică. Proteinuria variază de la sub 1 g/zi până la peste 30 g/zi. Proteinuria este neselectivă, conținând pe lângă albumină, proteine cu greutate moleculară mai mare (spre deosebire de NGLM). Hematuria microscopică apare frecvent, dar este minimă. Frecvența SN variază, fiind de 70-90% din totalul cazurilor de GSFS la copil, dar doar de 50-70% din cazurile de GSFS la adult[23]. Formele secundare de GSFS asociate hiperfiltrării au în general proteinurie mai mică, sindromul nefrotic fiind mult mai rar întâlnit. Hipertensiunea este prezentă de la diagnostic la 30-65% dintre pacienți, iar RFG redusă la 20-50%.

Din punct de vedere histologic, pacienții cu forma cu leziuni la vârf au o evoluție asemănătoare celor cu NGLM: debut brusc al SN, răspuns bun la corticoterapie și risc mai redus de progresie către BCR[27]. Forma cea mai severă este cea colabantă, în special la populația afro-americană infectată cu HIV, manifestându-se cu SN sever și evoluție rapidă către stadii avansate de BCR. Forma cu leziuni hilare se întâlnește mai ales în situațiile de răspuns maladaptativ renal, pacienții au în general proteinurie nefrotică, fără însă

TABELUL 14. Datele necesare în diagnosticul pozitiv al pacienților cu GSFS[30]

Istoric relevant	Date de laborator	Biopsie renală
Istoric familial de boală renală Greutatea la naștere Vârsta gestațională la naștere Istoric de reflux vezico-ureteral Medicamente și droguri utilizate Greutatea corporală maximă și actuală Masa musculară	Albumină serică Proteinurie Sumar de urină Tensiune arterială Infecții virale Răspunsul proteinuriei la blocantele SRA și la imunosupresie	Tipul histologic de GSFS Glomerulomegalie ME: extensia ștergerii proceselor pediculate

SRA, sistemul renină-angiotensină; ME, microscopie electronică; GSFS, glomeruloscleroză focală și segmentară

a asocia sindrom nefrotic; antagonizarea sistemului renină-angiotensină (SRA) și inhibarea SGLT2, prin reducerea dramatică a hiperfiltrării, mai ales când se asociază cu dietă hiposodată și diuretice, au un efect major în ceea ce privește scăderea proteinuriei.

Investigații paraclinice

Cu excepția formelor genetice de GSFS, în restul situațiilor este imposibil de stabilit diagnosticul de certitudine fără PBR; odată pus diagnosticul de GSFS, pacientul trebuie evaluat foarte atent pentru diferențierea între formele primare și cele secundare de boală.

GSFS forma clasică este cea mai frecventă formă de GSFS și apare atât în formele primare, cât și cele secundare, inclusiv genetice. Constă în acumularea de matrice extracelulară, cu ocluzia capilarelor glomerulare și apariția solidificării segmentare. Leziunile sunt inițial focale și profunde în corticala renală, ceea ce face posibil ca biopsiile superficiale să rateze diagnosticul, în fazele incipiente. Apar hialinoza (insudarea plasmatică de material amorf sub MBG), prezența de celule spumoase endocapilare, sinechii ale ghemului capilar la CB. Podocitele restante apar balonizate și încearcă să acopere zonele denudate. Lobulii neafectați apar normali în MO, dar în ME se observă ștergerea proceselor pediculate și la acest nivel. Pe măsură ce glomeruloscleroza progresează, apar și leziunile cronice tubulo-interstițiale. În imunofluorescență (IF) apar depozite nespecifice de IgM și C3 în zonele de scleroză. Nu există depozite electronodense în ME, în schimb se remarcă ștergerea difuză a proceselor pediculate, cu transformare variabilă în microvili în spațiul urinar.

GSFS forma cu leziuni hilare apare mai ales în formele secundare, de răspuns maladaptativ. Leziunile constau în hialinoză și scleroză la nivelul polului vascular glomerular, modificări întâlnite la mai mult de 50% dintre glomerulii cu leziuni segmentare[28]. Ștergerea proceselor pediculate este mai redusă și afectează mai ales ariile cu GSFS, nu și lobulii optic normali.

GSFS forma cu leziuni la vârf constă în prezența a cel puțin unei leziuni segmentare celulare sau sclerozante localizate la vârful glomerulului (cele 25% din suprafața glomerulului ce reprezintă originea tubului proximal). Ștergerea proceselor pediculate este în general severă. Majoritatea formelor la vârf sunt GSFS primare și seamănă cu NGLM, atât clinic, cât și terapeutic[23,28].

GSFS forma celulară este în general primară și se crede că este o formă incipientă de dezvoltare a leziunilor segmentare. Se caracterizează prin hipercelularitate focală și segmentară endocapilară, mimând glomerulonefritele proliferative focale. Apare frecvent hiperplazia podocitară, formând uneori pseudo-semiluni. Ștergerea proceselor pediculate este extensivă și severă.

GSFS forma colabantă apare ca formă primară de GSFS, dar mai ales secundar infecției cu HIV sau cu parvovirusul B19, terapiei cu bifosfonați, interferon sau inhibitori de tirozinkinază, podocitopatiei lupice, sindromului hemofagocitar. Constă în prezența a cel puțin un glomerul cu colaps segmentar sau global, asociat cu hipertrofia și hiperplazia podocitelor de acoperire, care exprimă markeri de proliferare. În zonele de colaps apare ocluzia lumenului capilar. Atrofia tubulară și fibroza, edemul și inflamația interstițială sunt marcate. În ME, ștergerea proceselor pediculate este severă și afectează atât zonele de colaps glomerular, cât și pe cele fără colaps[29].

Diagnosticul pozitiv

Se bazează pe anamneza detaliată, evaluarea prezenței și a impactului proteinuriei (prezența SN) și, obligatoriu, necesită efectuarea PBR (Tabelul 14).

Indicațiile pentru testarea genetică:

- Istoric familial pozitiv și/sau elemente clinice sugestive pentru un sindrom.
- Limitarea expunerii la imunosupresoare atunci când pacientul pare să fie rezistent la tratament.
- Determinarea riscului de recidivă post-transplant renal.
- Evaluarea riscului la candidații pentru donator viu sau când există suspiciunea înaltă de alelă de risc *APOL1*.
- Diagnostic prenatal[20].

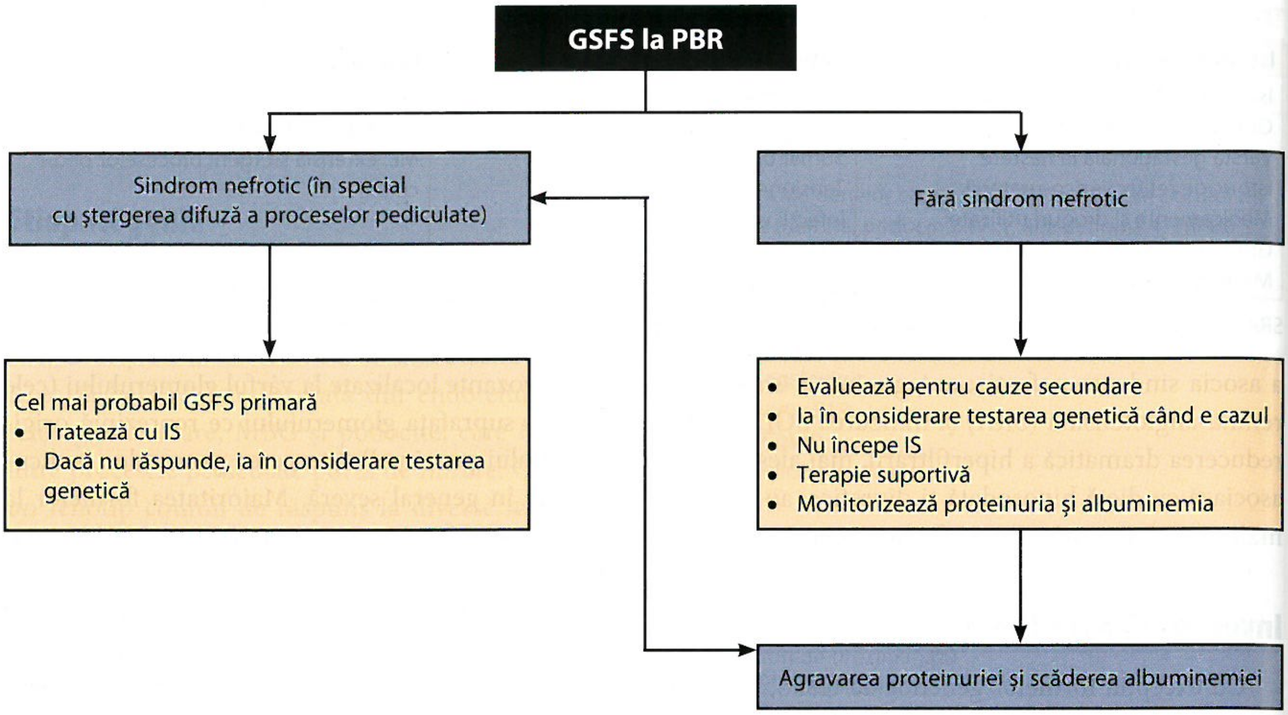

GSFS la PBR
Sindrom nefrotic (în special cu ştergerea difuză a proceselor pediculate)
Fără sindrom nefrotic
Cel mai probabil GSFS primară
Tratează cu IS
Dacă nu răspunde, ia în considerare testarea genetică
Evaluează pentru cauze secundare
Ia în considerare testarea genetică când e cazul
Nu începe IS
Terapie suportivă
Monitorizează proteinuria şi albuminemia
Agravarea proteinuriei şi scăderea albuminemiei

FIGURA 3. Algoritmul de diagnostic diferențial în GSFS[20]
GSFS, glomeruloscleroză focală și segmentară; IS, imunosupresoare; PBR, puncție-biopsie renală

Diagnosticul diferențial

Presupune excluderea altor cauze de proteinurie/SN şi are la bază efectuarea PBR. Cel mai important diagnostic diferențial este însă de realizat după obținerea rezultatului histologic şi presupune diferențierea între formele primare şi cele secundare de GSFS (Fig. 3).

Tratament

Există multe controverse în ceea ce priveşte tratamentul GSFS, mai ales că, de multe ori, după efectuarea biopsiei, este dificil de precizat care este formă primară şi care secundară de GSFS. Scopul terapiei în GSFS este remisiunea, măcar parțială, a sindromului nefrotic (ideal completă); s-a dovedit că reducerea proteinuriei la nivel non-nefrotic în GSFS este asociată cu prognostic renal bun pe termen lung[31].

Se recomandă ca toți pacienții să beneficieze de terapie conservatoare – blocante ale SRA în doză maximă, eventual iSGLT2, oprirea fumatului, controlul greutății corporale şi al tensiunii arteriale, dieta hiposodată. În cazul pacienților cu proteinurie non-nefrotică şi al celor cu GSFS secundară hiperfiltrării, tratamentul conservator este de altfel singurul indicat.

Pacienții cu SN trebuie să beneficieze de tratamentul complicațiilor acestuia (vezi capitolul Sindromul nefrotic). Mai ales dacă nu se poate preciza clar dacă este o formă primară, genetică sau secundară de GSFS, în absența contraindicațiilor, se recomandă încercarea imunosupresiei la toți pacienții cu SN. Imunosupresorul de elecție este glucocorticoidul. Spre deosebire de NGLM, în GSFS răspunsul la GC apare în general ceva mai lent şi se întâlneşte mai frecvent corticorezistența – nu numai în cazul formelor genetice, ci şi al celor primare. Tratamentul îndelungat cu GC se asociază cu risc semnificativ de reacții adverse. În cazul corticorezistenței, al contraindicațiilor/intoleranței la GC, medicația de linia a doua sunt inhibitorii de calcineurină (ICN). ICN se vor folosi cu mare precauție la pacienții cu leziuni semnificative vasculare sau tubulo-interstițiale la biopsia renală, precum şi la cei cu RFG sub 40 ml/min./1,73 m^2, date fiind nefrotoxicitatea, riscul de a induce hipertensiune şi hiperpotasemie. Dacă pacientul se dovedeşte rezistent şi la CNI, are indicație de testare genetică.

Pacienții cu forme secundare de GSFS vor beneficia de tratament etiologic: scădere în greutate, tratament antiviral, oprirea medicamentului sau a consumului de heroină.

Evoluție. Complicații. Prognosticul şi monitorizarea bolii

Remisiunile spontane sunt rare în GSFS primară, apărând la mai puțin de 5% dintre pacienți[30]. Evoluția este agravată şi de complicațiile SN (vezi Sindromul nefrotic) şi ale medicației imunosupresoare. În absența răspunsului la tratament, majoritatea pacieților cu GSFS primar vor progresa către BCRF în 5-20 de ani de la diagnosticare[25].

TABELUL 15. **Tratamentul imunosupresor în GSFS**[20]

Tratament	Doze și durată
Corticosteroizi	**Doza inițială** Doză mare de GC oral: prednison – doză unică 1 mg/kg/zi (maximum 80 mg/zi) sau câte 2 mg/kg în zile alternative (maximum 120 mg/zi)
	Durata tratamentului cu GC in doză mare • Minimum 4 săptămâni și până când se obține remisiunea completă **sau** maximum 16 săptămâni (oricare apare prima) • Pacienții predispuși la remisiune vor prezenta un grad de reducere a proteinuriei mai devreme de cele 16 săptămâni de tratament cu GC în doză mare Terapia cu GC în doză mare poate fi întreruptă mai devreme de cele 16 săptămâni, dacă proteinuria persistă la valori crescute, mai ales la pacienții cu efecte secundare la GC
	Scăderea dozelor de GC • Dacă remisiunea completă se obține rapid, se continuă tratamentul cu GC în doză mare cel puțin 4 săptămâni sau încă două săptămâni de la dispariția proteinuriei (oricare dintre cele două e mai lungă). Ulterior se reduce prednisonul cu 5 mg la 1-2 săptămâni, astfel încât durata totală a tratamentului să fie de 6 luni. • Dacă se obține remisiunea parțială în 8-12 săptămâni de tratament cu GC în doză mare, se continuă tratamentul până la 16 săptămâni, pentru a vedea dacă se obține remisiunea completă. Ulterior, se reduc dozele de prednison cu 5 mg la 1-2 săptămâni, astfel încât durata totală de tratament să fie de 6 luni. Dacă pacientul este cortico-rezistent sau dezvoltă toxicități asociate GC: scăderea rapidă a GC + tratament alternativ cu CNI
Inhibitori de calcineurină	**Doza** • Ciclosporina 3-5 mg/kg/zi în două prize – se începe cu doze mici și se crește progresiv • Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/zi în două prize • Trebuie măsurate nivelurile plasmatice pentru minimizarea nefrotoxicității: – ciclosporinemie 100-175 ng/ml – tacrolinemie 5-10 ng/ml Se pot asocia doze mici de GC
	Durata tratamentului Tratamentul cu ciclosporină sau tacrolimus trebuie administrat minimum 6 luni înainte de a considera un pacient rezistent la CNI
	Durata totală a tratamentului • La pacienții care obțin remisiune totală sau parțială, tratamentul trebuie continuat minimum 12 luni, pentru a scădea riscul recăderilor Doza de ciclosporină/tacrolimus trebuie scăzută lent, treptat, în 6-12 luni, în funcție de toleranță (după cele 12 luni în care se menține nivelul plasmatic țintă)
Intoleranță, contraindicații sau rezistență la CNI	• Nu există dovezi de calitate care să susțină un alt medicament Pacienții trebuie îndrumați spre centre specializate.

CNI, inhibitori de calcineurină; GC, glucocorticoizi

TABELUL 16. **Factorii de risc pentru progresie în GSFS**[23]

Factori clinici la momentul efectuării biopsiei
- Gradul disfuncției renale
- Severitatea proteinuriei
- Rasa neagră

Factori histologici
- Severitatea leziunilor cronice glomerulare și tubulo-interstițiale
- Forma colabantă

Factori clinici în timpul evoluției bolii
- Eșecul obținerii remisiunii complete sau parțiale.

Aproximativ 30% dintre pacienții cu GSFS transplantați dezvoltă recăderea bolii pe grefă, recădere care poate apărea chiar precoce, la câteva zile post-transplant, fiind urmată de hipertensiune și disfuncție de grefă. Riscul de recădere este asociat cu GSFS forma primară, dar este absent în cazul formelor genetice. Riscul este maxim în cazul pacienților sub 15 ani, cu evoluția rapidă a bolii pe rinichiul nativ (sub 3 ani), cu proteinurie mare la momentul diagnosticării, hipercelularitate mezangială, sau în cazul pacienților cu recurență pe o grefă anterioară. Riscul depășește 75% în transplantul subsecvent, dacă a mai existat o recurență în antecedente. Recidiva este asociată cu pierderea precoce a grefei la peste 50% dintre pacienți, dar, la unii pacienți, plasmafereza sau imunoadsorbția pe coloane cu proteina A sau anti-IgG asociate cu imunosupresia pot întârzia pierderea grefonului[32].

DE REȚINUT

- Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) este un tipar de leziune glomerulară, caracterizat de glomeruloscleroză focală (afectează mai puțin de 50% dintre glomeruli) și segmentară (afectează o parte din ghemul capilar glomerular).
- Are ca mecanism patogenic principal leziunea podocitară.
- Se manifestă frecvent prin sindrom nefrotic, proteinurie de rang nefrotic fără alte elemente de SN sau proteinurie sub-nefrotică, și este o cauză majoră de BCR, în stadiul final, în anumite populații.
- Este a doua cauză de SN la copil, după NGLM, iar la adult, după nefropatia membranoasă.
- Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneza detaliată, evaluarea prezenței și a impactului proteinuriei (prezența SN) și, obligatoriu, necesită efectuarea PBR.
- Scopul terapiei în GSFS este remisiunea, măcar parțială (ideal completă), a sindromului nefrotic.
- Se recomandă ca toți pacienții să beneficieze de terapie conservatoare: blocante ale SRA în doză maximă, eventual iSGLT2, oprirea fumatului, controlul greutății corporale și al tensiunii arteriale, dieta hiposodată.
- Imunosupresorul de elecție este glucocorticoidul. Spre deosebire de NGLM, în GSFS răspunsul la GC apare în general ceva mai lent și se întâlnește mai frecvent corticorezistența.
- În cazul corticorezistenței, al contraindicațiilor/intoleranței la GC, medicamentele de linia a doua sunt inhibitorii de calcineurină.
- Dacă și în cazul CNI pacientul se dovedește rezistent, are indicație de testare genetică.
- Riscul de recădere pe grefa renală este asociat cu GSFS forma primară, dar este absent în cazul formelor genetice.

NEFROPATIA CU IMUNOGLOBULINA A

Definiție

Nefropatia cu imunoglobulina A (nefropatia cu IgA, NIgA) a fost descrisă pentru prima dată de anatomopatologul francez Jean Berger în 1968, la scurtă vreme după dezvoltarea imunofluorescenței ca metodă imunohistologică de examinare. Este caracterizată anatomopatologic de proliferare mezangială, cu depozite dominante sau co-dominante de imunoglobulina A (IgA) și poartă numele de nefropatie Berger.

Date epidemiologice

Este cea mai frecventă boală glomerulară în țările vestice, care au un program de biopsie renală dezvoltat, cu o prevalență estimată de 2,5 cazuri la 100 000 de persoane[33]. Este mai frecventă la caucazieni și asiatici și mai rară la afro-americani și hispanici, populații în care GSFS este mai frecventă. Incidența mare la populația asiatică este explicată atât prin factorii genetici predispozanți, legați de genele complexului major de histocompatibilitate de clasă II, cât și printr-un program extins de screening populațional prin sumarul de urină, care în cazul existenței modificărilor, este urmat, de PBR. Incidența maximă este în deceniile 2 și 3 de viață, cu ușoară predominanță masculină (raportul B:F de 2:1). Formele subclinice de NigA se estimează că apar la până la 16% din populație, așa cum susțin o serie de studii necroptice[34].

Etiopatogenie

În forma primară de NIgA este implicată IgA polimerizată subclasa A1 (pIgA1), cu origine în plasmocitele de la nivelul mucoasei. În mod normal, IgA1 este o glicoproteină galactozilată la nivelul regiunii balama, de galactoză legându-se ulterior resturi de acid sialic. Această sializare are drept consecință o încărcătură electronegativă a IgA1 și asigură clearance-ul plasmatic normal, realizat prin recunoașterea acidului sialic de către receptorul pentru asialoglicoproteine, situat pe suprafața celulei Küpfer hepatice. Pacienții care dezvoltă NIgA au o galactozilare deficitară a IgA1, din cauza deficitului enzimei beta 1,3 glicozil-transferaza, posibil cu o bază genetică. Drept consecință, clearance-ul hepatic se realizează deficitar, iar IgA1 insuficient galactozilată rămâne sistemic și are capacitatea de a forma macroagregate de IgA1. Acestea determină sinteza de autoanticorpi de tip IgA și IgG, cu formare de complexe imune circulante. IgA1 este recunoscută și fagocitată de celulele mezangiale prin intermediul receptorului pentru porțiunea Fcg a IgA1. La nivel mezangial, complexele imune depuse determină activarea căii alternative a complementului, ceea ce explică co-localizarea IgA1 și a fracțiunii C3, observată în imunohistologie. Această activare a complementului stimulează proliferarea celulelor mezangiale și modificarea fenotipului în unul secretant de citokine, cu rol proinflamator (TNFa, IFNg) și

TABELUL 17. Scorul histologic Oxford în nefropatia cu IgA[34]

Variabila histologică	Scor
Hipercelularitate mezangială (procentajul de glomeruli cu hipercelularitate mezangială)	M0 ≤0,5 M1 >0,5
Hipercelularitate endocapilară	E0 absentă E1 prezentă
Glomeruloscleroză segmentară	S0 absentă S1 prezentă
Atrofie tubulară/fibroză interstițială	T0 0-25% T1 26-50% T2 >50%
Semiluni	C0 absente C1 prezente în 25-50% dintre glomeruli C2 prezente în >50% dintre glomeruli (forma cu semiluni)

profibrozant (PDGF, TGFb). Consecința este reprezentată de expansiunea matricei mezangiale, proliferarea celulelor mezangiale și glomeruloscleroză[35].

Tabloul clinic

Hematuria macroscopică episodică recidivantă, fără cheaguri, este întâlnită la 40-50% dintre pacienți[34,35]. Frecvent este precedată de infecții, în special de căi aeriene superioare, dar și digestive sau urinare. Hematuria apare la 1-2 zile după manifestările infecțioase (hematurie sinfaringitică), spre deosebire de perioada de latență de 2-3 săptămâni, în cazul glomerulonefritei poststreptococice (hematurie postfaringitică). Episodul durează 1-7 zile și se remite spontan. Între episoadele de hematurie macroscopică, pacienții rămân cu hematurie microscopică.

Hematuria microscopică subclinică este depistată în timpul screeningului prin sumarul de urină și se însoțește frecvent de proteinurie glomerulară non-nefrotică.

Leziunea (injuria) acută a rinichiului (LAR/IAR) apare la până la 5% dintre cazuri și se poate datora unui sindrom nefritic rapid progresiv sau poate însoți hematuria macroscopică. Asocierea dintre hematuria macroscopică și LAR este înalt sugestivă pentru diagnosticul de NIgA și apare din cauza obstrucției tubulare prin cilindri hematici și necrozei acute tubulare, provocate de hematii. LAR se remite odată cu dispariția hematuriei macroscopice, dar poate reapărea la episoadele următoare de hematurie macroscopică.

Hipertensiunea arterială secundară reno-parenchimatoasă și **boala cronică de rinichi** fac parte din tabloul sindromului nefritic cronic. NIgA poate fi descoperită în timpul evaluării unui pacient tânăr, diagnosticat cu hipertensiune arterială sau disfuncție renală. NIgA evoluează către BCR în 40-50% dintre cazuri, evoluția fiind în general lentă în timp.

Sindromul nefrotic este o manifestare rară a NIgA, întâlnită la maximum 5-10% dintre pacienți[35]. Se presupune că este vorba de asocierea unei podocitopatii la NIgA, în ME se observă ștergerea difuză a proceselor pediculate, iar tratamentul este similar celui al NGLM.

Sindromul nefritic rapid progresiv este o formă rară, dar cu prognostic renal nefavorabil, cu evoluție rapidă către insuficiență renală și cu rată mare de recădere severă pe grefa renală. Constă în scăderea RFG cu mai mult de 50% în mai puțin de trei luni și se caracterizează histologic prin prezența de semiluni în peste 50% dintre glomeruli. Necesită tratament imunosupresor agresiv, similar vasculitelor asociate ANCA.

Investigații paraclinice

30-40% dintre pacienții cu NIgA vor avea un nivel seric crescut al IgA, acesta fiind însă nespecific și necaracteristic bolii. Diagnosticul de certitudine necesită efectuarea biopsiei renale, obligatoriu cu evaluare imunohistologică.

Microscopia optică pune în evidență expansiunea ariei mezangiale pe seama creșterii matricei mezangiale și proliferării celulelor mezangiale. Expansiunea poate fi focală sau difuză. Ocazional, se poate observa glomerulonefrită necrozantă, cu apariția proliferării extracapilare (semiluni). În funcție de aspectul în colorația PAS, există un sistem de evaluare (scor) a leziunilor observate în NIgA (scorul Oxford, Tabelul 17). Dintre elementele incluse în acest scor, cel mai important pentru prognosticul renal pe termen lung este scorul T. Pacienții hipertensivi pot asocia și leziuni de nefroangioscleroză, uneori severă.

Imunohistologia este esențială pentru diagnosticul pozitiv și presupune efectuarea imunofluorescenței (IF) sau a imunohistochimiei. La nivel mezangial se observă depozite dominante de IgA. Ocazional, acestea se pot observa și în pereții capilari, mai frecvent la pacienții cu vasculită cu IgA; atunci când sunt prezente, depozitele vasculare se asociază cu un prognostic mai prost. Depozitele conțin co-dominant C3, properdină, C5b-9, dar nu C1, C2, C4, datorită activării cascadei complementului exclusiv pe calea alternativă. La 40-50% dintre pacienți se pot observa depozite co-dominante de IgG în zonele mezangiale care conțin IgA. Pacienții cu proliferare extracapilară vor prezenta imunofixare pentru fibrină în ariile de proliferare extracapilară.

Microscopia electronică nu este obligatorie pentru diagnosticul pozitiv. Atunci când se efectuează, se observă depozite electronodense în zonele mezangiale

TABELUL 18. **Cauzele secundare de nefropatie cu IgA**[35]

Boli hepatice	Ciroza alcoolică Boli hepatice cronice de alte cauze (VHB, VHC)
Boli digestive	Boala celiacă Boala inflamatorie intestinală Boala Whipple
Boli reumatologice	Spondilita anchilozantă Artropatia psoriazică Boala Reiter
Boli dermatologice	Psoriazis Dermatita herpetiformă
Neoplazii	Gamapatia monoclonală secretantă de IgA Limfomul non-Hodgkin – *mycosis fungoides*, sindromul Sezary Policitemia vera Neoplasme solide – carcinom bronșic, cancer laringian
Boli pulmonare	Sarcoidoza Hemosideroza
HIV-SIDA	

și paramezangiale care corespund depozitelor imune. Ocazional, se pot observa depozite electronodense și subendotelial sau, rareori, subepitelial, care sunt asociate cu forme mai agresive de boală. Pacienții cu sindrom nefrotic vor prezenta ștergerea difuză a proceselor pediculate ale podocitelor. 15-40% dintre pacienți pot asocia anomalii de structură ale MBG, inclusiv MBG subțiri[34,35].

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul este doar sugerat clinico-biologic (hematurie microscopică persistentă, episoade recurente de hematurie macroscopică însoțite eventual de LAR, hipertensiune arterială secundară) și nu se poate stabili cu certitudine fără PBR cu examinare imunohistologică.

Clasificarea bolii

Nefropatia cu IgA se clasifică în forma primară, formă secundară în cadrul vasculitei cu IgA sau forme secundare asociate diverselor afecțiuni (Tabelul 18). Cea mai frecventă formă secundară este cea asociată cirozei alcoolice, situație în care apare reducerea clearance-ului hepatic al IgA și stimularea sintezei medulare a IgA de către alcool. Tratamentul formelor secundare de NIgA se adresează în special patologiei subiacente.

Diagnosticul diferențial

Din punct de vedere clinic, cel mai important diagnostic diferențial este reprezentat de alte cauze de hematurie micro- sau macroscopică persistentă, glomerulară (sindromul Alport, boala membranelor bazale subțiri, glomerulonefrita membrano-proliferativă), sau non-glomerulară (litiaza aparatului urinar, neoplazii, anomalii vasculare). În aceste cazuri, biopsia renală și investigațiile imagistice sunt esențiale pentru diagnosticul pozitiv.

Din punct de vedere histologic, cel mai important diagnostic diferențial este glomerulonefrita postinfecțioasă cu depozite mezangiale dominante de IgA, care apare cel mai frecvent după infecții cu stafilococul auriu. În acest caz, contextul epidemiologic, cultura bacteriană din focar și manifestările clinice de sindrom nefritic acut sunt complementare diagnosticului histologic. Istoricul de diabet, prezența depozitelor electronodense subepiteliale sub formă de cocoașe, hipercelularitatea endocapilară difuză cu prezența predominantă de polimorfonucleare, imunofixarea mai intensă pentru C3 decât pentru IgA și hipocomplementemia sugerează, de asemenea, diagnosticul[35].

Tratament

Tratamentul depinde de manifestarea clinică și de o serie de factori de prognostic: histologici (vezi scorul Oxford), indicele de masă corporală, fumat, prezența hipertensiunii arteriale, prezența și severitatea proteinuriei (risc de evoluție către BCR începând cu proteinuria peste 500 mg/zi), prezența și severitatea BCR și vârsta înaintată.

Pacienții cu hematurie izolată, micro- sau macroscopică, fără proteinurie, nu necesită tratament specific, ci doar monitorizare de-a lungul vieții pentru apariția proteinuriei, a hipertensiunii arteriale și urmărirea funcției renale.

În cazul pacienților cu proteinurie peste 500 mg/zi, prima etapă constă în optimizarea tratamentului conservator:

- Tratament nefroprotector și antiproteinuric cu IECA sau BRA în doza maxim tolerată și, în cazuri selectate (lipsa scăderii proteinuriei sub 500 mg/zi cu IECA/BRA), cu iSGLT2 și hidroxiclorochină;
- Dietă hiposodată (sodiul alimentar <2 g/zi) are efect sinergic cu IECA/BRA în reducerea proteinuriei și controlul tensiunii arteriale;
- Controlul tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică țintă de 120 mm Hg);
- Controlul greutății corporale (indicele de masă corporală țintă <25 kg/m^2);
- Controlul factorilor de risc cardiovascular, în special oprirea fumatului[20].

Deoarece NIgA este o glomerulonefrită cu evoluție lentă în majoritatea cazurilor, tratamentul patogenic

TABELUL 19. Factorii de prognostic în nefropatia cu IgA[34]

	Clinici	Histologici
Prognostic prost	Vârsta înaintată Hipertensiunea arterială Proteinuria Diagnosticarea tardivă RFG scăzută IMC crescut Hiperuricemia Fumatul	*Microscopie optică* Scorul Oxford (în special scorul S și T) Prezența și extinderea semilunilor Îngroșarea pereților vasculari *Imunofluorescență* Depuneri vasculare de IgA *Microscopie electronică* Depozite dense vasculare Anomalii de MBG
Prognostic bun	Hematurie macroscopică recidivantă	
Fără impact asupra prognosticului	Nivelul seric al IgA Sexul Rasa	

RFG, rata de filtrare glomerulară; IMC, indicele de masă corporală; MBG, membrana bazală glomerulară

imunosupresor nu este o urgență în acest caz, putând fi amânat timp de 3-6 luni, cu scopul optimizării tratamentului de susținere. Acesta din urmă are un rol important și în reducerea riscului cardiovascular, pacienții cu NIgA având un risc semnificativ, din cauza evoluției îndelungate a BCR.

Corticoterapia este indicată pacienților cu NIgA, proteinurie peste 1 g/zi și eRFG >30 ml/min./1,73 m^2 și care rămân proteinurici în ciuda tratamentului de susținere optim timp de 3-6 luni. Tratamentul constă în administrarea de prednison oral 0,8-1 g/kg/zi, timp de două luni, cu reducerea progresivă a dozelor în următoarele 4 luni. Ca alternativă la prednison sunt studii care sugerează eficiența corticoterapiei locale cu budesonidă 9 mg/zi oral, timp de două luni, cu reducerea ulterioară progresivă a dozelor.

Micofenolatul mofetil a fost utilizat cu succes în câteva studii randomizate de mică amploare, efectuate la populații asiatice. Datele actuale nu recomandă utilizarea acestei medicații la restul populațiilor[20].

Forme particulare de NIgA

Forma cu semiluni de NIgA se va trata similar vasculitelor asociate ANCA (vezi Vasculitele ANCA), iar NIgA cu SN va beneficia de tratament similar NGLM (vezi NGLM).

Se recomandă ca pacienții cu NIgA cu factori negativi de prognostic și care nu răspund la tratamentul de susținere și la corticoterapie să fie trimiși către centre specializate și să aibă ocazia includerii în studii clinice[20]. În prezent sunt în derulare studii clinice cu molecule care blochează activarea complementului pe calea alternativă sau calea finală de activare a complementului (ce are drept rezultat generarea C5b-9).

Evoluție. Complicații. Prognosticul și monitorizarea bolii

Se apreciază că mai puțin de 10% dintre pacienții cu NIgA vor prezenta remisiunea spontană a modificărilor urinare. NIgA este în general o glomerulonefrită lent evolutivă către stadiul final de BCR. Aproximativ 25-30% dintre pacienți vor necesita suplearea funcției renale prin dializă sau transplant la 20-25 de ani de la diagnosticare și încă 25% dintre pacienți vor fi în diverse stadii de BCR[35]. Există o serie de factori prognostici, clinico-biologici si histologici (Tabelul 19).

Jumătate din pacienții transplantați renal pentru NIgA vor prezenta recurența depozitelor de IgA la 5 ani de la transplant[34]. Cu toate acestea, riscul de pierdere a grefei din cauza recidivei NIgA este mic, cu excepția pacienților la care boala a evoluat rapid pe rinichii nativi. Nu există studii privind terapia optimă a recidivei NIgA pe grefa renală, datele sunt extrapolate din tratamentul NIgA pe rinichii nativi.

Pacienții cu NIgA și BCR stadiul 1-3 necesită monitorizare clinică (evaluarea controlului optim al tensiunii arteriale) și biologică (proteinurie și calculul eRFG) cel puțin anual (sau mai des în cazul factorilor negativi de prognostic). Pacienții cu BCR avansată sau cu proteinurie marcată necesită monitorizare mai frecventă.

DE REȚINUT

- Nefropatia cu IgA este cea mai frecventă boală glomerulară în țările vestice, care au un program de biopsie renală dezvoltat.
- Este caracterizată anatomopatologic de proliferare mezangială, cu depozite dominante sau co-dominante de imunoglobulină A (IgA) și poartă numele de nefropatie Berger.

- Hematuria macroscopică episodică recidivantă, fără cheaguri, este întâlnită la 40-50% dintre pacienți. Între episoadele de hematurie macroscopică, pacienții rămân cu hematurie microscopică.
- Hematuria microscopică subclinică este depistată în timpul screeningului prin sumarul de urină și se însoțește frecvent de proteinurie glomerulară non-nefrotică.
- Leziunea (injuria) acută a rinichiului fi cauzată de un sindrom nefritic rapid progresiv sau poate însoți hematuria macroscopică.
- Hipertensiunea arterială secundară reno-parenchimatoasă și BCR fac parte din tabloul sindromului nefritic cronic.
- Imunohistologia este esențială pentru diagnosticul pozitiv; la nivel mezangial se observă depozite dominante de IgA.
- Pacienții cu hematurie izolată, micro- sau macroscopică, fără proteinurie, nu necesită tratament specific, ci doar monitorizare de-a lungul vieții.
- În cazul pacienților cu proteinurie peste 500 mg/zi, prima etapă constă în optimizarea tratamentului conservator, tratament nefroprotector și antiproteinuric cu IECA/BRA, în cazurile selectate, cu iSGLT2 și hidroxiclorochină, dieta hiposodată, controlul tensiunii arteriale, al greutății corporale, al factorilor de risc cardiovascular.
- Corticoterapia este indicată pacienților cu IgAN, proteinurie peste 1 g/zi și eRFG >30 ml/min./1,73 m^2 și care rămân proteinurici în ciuda tratamentului de susținere optim timp de 3-6 luni.

NEFROPATIA MEMBRANOASĂ

Definiție

Nefropatia membranoasă (NM) este o boală glomerulară caracterizată de depozite imune formate din IgG și componente ale complementului depuse subepitelial, urmate de sinteza *de novo* de MBG. Pacienții nu prezintă hipercelularitate capilară sau leziuni inflamatorii, ceea ce justifică denumirea de „nefropatie" în loc de „glomerulonefrită". Leziunea podocitară determină creșterea permeabilității barierei de filtrare glomerulară, cu apariția proteinuriei până la SN[36].

Date epidemiologice

NM este cea mai frecventă cauză de SN la adultul non-diabetic de rasă albă, cu o incidență anuală estimată de 8-10 cazuri la 1 milion populație în țările vestice[37]. Poate apărea la orice vârstă și rasă, dar forma primară este rară la copil și la adultul tânăr, incidența maximă fiind în deceniile 4 și 5 de viață și este de două ori mai frecventă la sexul masculin. La copil apar mai frecvent forme secundare (de exemplu, infecția cu virusul hepatitic B), iar la adultul tânăr, mai frecvent apare nefrita lupică membranoasă. A fost descrisă o predispoziție genetică legată de polimorfisme de nucleotide (SNP) la nivelul genelor care codează receptorul de tip M al fosfolipazei A2 (PLA2R) și complexul major de histocompatibilitate de clasa II (HLADQA1)[38].

Etiopatogenie

Patogenia constă în depunerea de complexe imune la nivel subepitelial, urmată de activarea cascadei complementului.

NM primară este o boală autoimună de organ. PLA2R este o proteină transmembranară care face parte din clasa receptorilor manozici și este prezentă fiziologic pe suprafața membranei podocitare. Anticorpii (Ac) anti-PLA2R se găsesc în serul a 70-80% dintre pacienții cu NM primară, apar rar în serul pacienților cu NM secundară, și au o specificitate de 100% pentru leziunea de NM[39]. Imunofluorescența pentru PLA2R se poate efectua și pe preparatul obținut prin PBR și este utilă în diferențierea formelor primare de cele secundare de NM[38].

Recent au fost puși în evidență anticorpi împotriva unui alt antigen podocitar, respectiv *thrombospondin type 1 domain-containing 7A* (THSD7A) la pacienți cu NM negativă pentru Ac anti-PLA2R. Acești anticorpi sunt prezenți la 5% dintre pacienții cu NM primară, dar se pot asocia cu forme secundare, în special paraneoplazice; din acest motiv, detectarea lor în ser impune evaluarea atentă a pacientului pentru excluderea unei neoplazii[40].

Antigenele plantate sunt responsabile de formele secundare de NM.

Rezoluția NM depinde de remisiunea imunologică și de extensia leziunilor histologice (severitatea leziunilor podocitare și expansiunea MBG). Astfel se explică de ce remisiunea SN apare mult mai lent în NM

TABELUL 20. Investigațiile paraclinice în NM[37]

Toți pacienții	Tensiunea arterială Funcția renală Examenul sumar de urină Proteinuria Albumina serică Profilul lipidic Anticorpii anti-PLA2R Biopsia renală (cazuri selectate – vezi în text)
Boli asociate	Antigenul HBs Anticorpii anti-VHC Anticorpii anti-HIV Anticorpii antinucleari, anti-ADNdc Complementul C3, C4
Cazuri selectate	
Suspiciune de complicații tromboembolice	Ecografia Doppler venoasă CT cu substanță de contrast, IRM
Declinul rapid al funcției renale, sediment urinar activ	Anticorpii anti-MBG Anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA)
Simptome sugestive sau vârsta peste 50 de ani	Evaluarea pentru nefrită interstițială (de exemplu, la furosemidă) Screeningul oncologic

PLA2R, receptorul de tip M al fosfolipazei A2; ADNdc, ADN dublu catenar; CT, tomografie computerizată; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; VHC, virusul hepatitic C; MBG, membrana bazală glomerulară

comparativ cu NGLM, durând uneori 12-18 luni până la obținerea remisiunii complete. În cazul unei leziuni podocitare extinse, proteinuria poate persista mult după remisiunea imunologică, cu apariția leziunilor cronice glomerulare și tubulo-interstițiale, în absența terapiei nefroprotectoare și antiproteinurice.

Tabloul clinic

70-80% dintre pacienți se prezintă cu elementele clinico-biologice ale SN, restul de 20-30% având proteinurie sub-nefrotică. Hematuria microscopică este frecventă, dar redusă cantitativ; hematuria macroscopică sau prezența cilindrilor hematici sugerează un alt diagnostic sau apariția unor complicații (tromboză de venă renală, transformarea în NM forma cu semiluni). În NM primară, testele serologice sunt pozitive pentru PLA2R în 70-80% din cazuri, și pentru THSD7A (acesta nu se face uzual) în 5% din cazuri. Nivelul seric al complementului este normal în NM primară, în ciuda activării intrarenale. Doar 10-20% dintre pacienți au hipertensiune la momentul diagnosticării. Funcția renală este normală și ea la diagnosticare, mai puțin de 10% dintre pacienți având disfuncție renală[37]. Pacienții asociază complicațiile SN (vezi Sindromul nefrotic) cu o incidență semnificativă a celor tromboembolice (inclusiv tromboză de venă renală) și complicațiile cardiovasculare aterosclerotice.

Investigații paraclinice

Investigațiile vizează demonstrarea prezenței bolii glomerulare/SN, căutarea eventualelor cauze secundare de NM și punerea în evidență a complicațiilor bolii (Tabelul 20).

PBR face parte din algoritmul de diagnostic pozitiv și efectuarea ei depinde de prezența anticorpilor anti-PLA2 (Fig. 4).

Microscopia optică. În stadiul inițial, depozitele sunt minime, astfel încât aspectul apare normal în MO, ceea ce poate crea confuzii de diagnostic cu NGLM; în acest stadiu, diagnosticul este asigurat exclusiv de IF și ME. NM devine evidentă în MO, colorația PAS sau hematoxilină-eozină, odată cu apariția îngroșării MBG. În impregnarea argentică se pot vedea proiecțiile MBG (*spike*), pentru ca în stadiile avansate să se observe zone clare în MBG, date de resorbția depozitelor imune. În stadiile avansate, cu progresie către BCR, se pot observa leziuni cronice tubulo-interstițiale. Infiltratul inflamator lipsește.

Imunofluorescența pune în evidență depozite granuloase formate din IgG, C3, kappa și lambda la nivelul peretelui capilar. În NM primară, aceste depozite conțin predominant IgG4, în timp ce în formele secundare, IgG este predominant de tip Ig1 și IgG3. Tot în formele secundare se pot observa depozite imune la nivel mezangial și subendotelial, depuneri de IgA și IgM, prezența de C1q (în lupus). În NM primară, la 70-80% dintre pacienți se poate observa prezența fixării pentru anticorpii anti-PLA2R în depozitele imune.

Microscopia electronică evidențiază depozite electronodense situate subepitelial și care corespund depozitelor imune din IF. Depozitele sunt exclusiv subepiteliale în NM primară, fără depozite mezangiale, iar depozitele subendoteliale sunt rare/lipsesc (Tabelul 21).

Nu există o corelație între stadiile NM în ME și evoluția clinico-biologică.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv pleacă de la punerea în evidență a proteinuriei (cel mai frecvent SN) și de la eventuala pozitivitate a anticorpilor anti-PLA2R (Fig. 4). De asemenea, este important să se excludă prin investigații specifice cauzele secundare de NM, care vor beneficia de tratament specific etiologic.

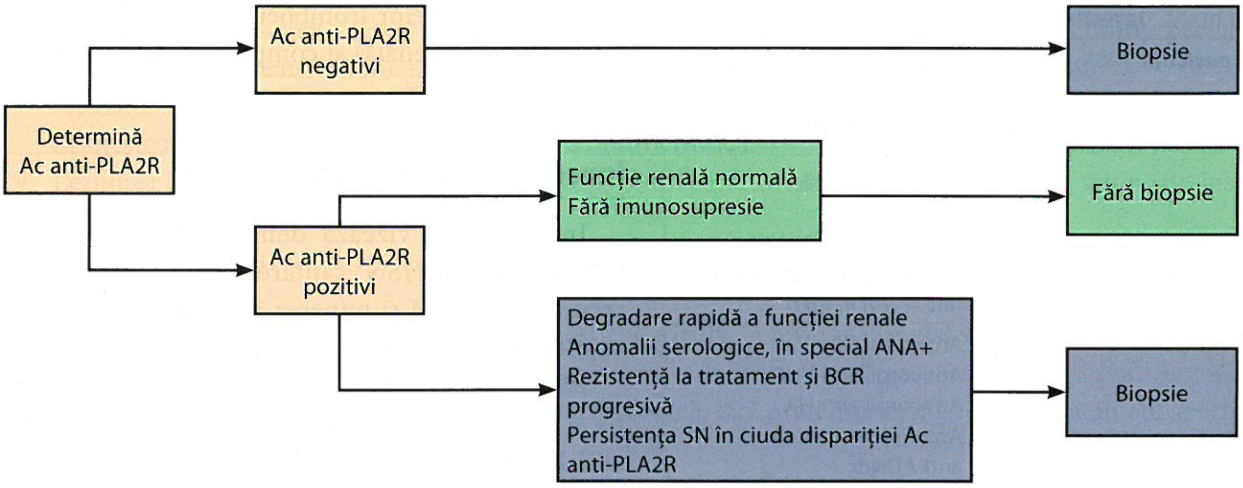

Determină
Ac anti-PLA2R
Ac anti-PLA2R negativi
Biopsie
Ac anti-PLA2R pozitivi
Funcție renală normală
Fără imunosupresie
Fără biopsie
Degradare rapidă a funcției renale
Anomalii serologice, în special ANA+
Rezistență la tratament și BCR progresivă
Persistența SN în ciuda dispariției Ac anti-PLA2R
Biopsie

FIGURA 4. Algoritmul de diagnostic pozitiv în NM[20]
PLA2R, receptorul de tip M al fosfolipazei A2; BCR, boala cronică de rinichi; SN, sindrom nefrotic; ANA, anticorpi antinucleari

TABELUL 21. Stadializarea histologică a NM

Stadiul	Caracteristici
Stadiul I	• Depozite electronodense izolate și de mici dimensiuni • Procesele pediculate ale podocitelor se șterg în vecinătatea depozitelor
Stadiul II	• Depozite electronodense de mai mari dimensiuni • MBG emite prelungiri („spike") între aceste depozite, ceea ce creează aspectul tipic de „dome and spike"
Stadiul III	• Prelungirile MBG se unesc deasupra depozitelor care vor fi înglobate într-o MBG difuz îngroșată • Apare ștergerea difuză a proceselor pediculate
Stadiul IV	• MBG îngroșate cu zone clare în interior datorită resorbției depozitelor electronodense

MBG, membrana bazală glomerulară

Clasificarea bolii

Forma primară (denumită în trecut idiopatică) apare în 80% din cazurile de NM și este o boală autoimună de organ. Formele secundare se pot asocia cu diverse condiții sistemice (Tabelul 22).

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de SN (NGLM, GSFS, glomerulonefrita membrano-proliferativă, amiloidoza, nefropatia diabetică, boala depozitelor cu lanțuri ușoare etc.). PBR este singura care poate stabili diagnosticul de certitudine în aceste cazuri. Pozitivitatea pentru Ac anti-PLA2R sau anti-THSD7A sugerează cu mare probabilitate diagnosticul de NM primară și poate elimina necesitatea PBR, dar negativitatea nu exclude o NM primară. Nefropatia membranoasă lupică se întâlnește în 8-27% din cazurile de nefrită lupică[37].

TABELUL 22. Cauzele secundare de nefropatie membranoasă[37,38,41]

Cauze imunologice Frecvent: lupus (nefrită lupică clasa V) Asocieri rare: artrită reumatoidă, sindromul Sjögren, boala mixtă de țesut conjunctiv, boala cu IgG4, vasculite asociate ANCA, boli autoimune tiroidiene, spondilita anchilozantă, boala cronică de grefă-contra-gazdă, hepatită autoimună, sarcoidoză, dermatită herpetiformă După transplantul renal: NM *de novo* pe grefă sau recăderea NM
Neoplazii Tumori solide: de plămân, stomac, pancreas, rinichi, hepatocarcinom, sân, ovar etc. Hematologice: limfom non-Hodgkin
Infecții Virale: VHB (frecvent), VHC, HIV Bacteriene: sifilis congenital sau secundar Micobacterii: lepră Parazitoze: malarie, filarie, echinococoză, schistosomiază
Medicamente D-penicilamină Săruri de aur AINS Interferon Inhibitorii punctelor de control Captopril
Diverse Siclemie Intoxicație cu mercur

VHB, virusul hepatitei B; VHC, virusul hepatitei C; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilului; IgG4, imunoglobulina G4; NM, nefropatie membranoasă

Tratament

Tratamentul conservator presupune managementul complicațiilor SN (vezi Sindromul nefrotic) și optimizarea tratamentului de susținere renală – scăderea în greutate, întreruperea fumatului, tratamentul factorilor de risc cardiovascular, controlul tensiunii arteriale, cu tensiunea sistolică țintă sub 120 mm Hg, și

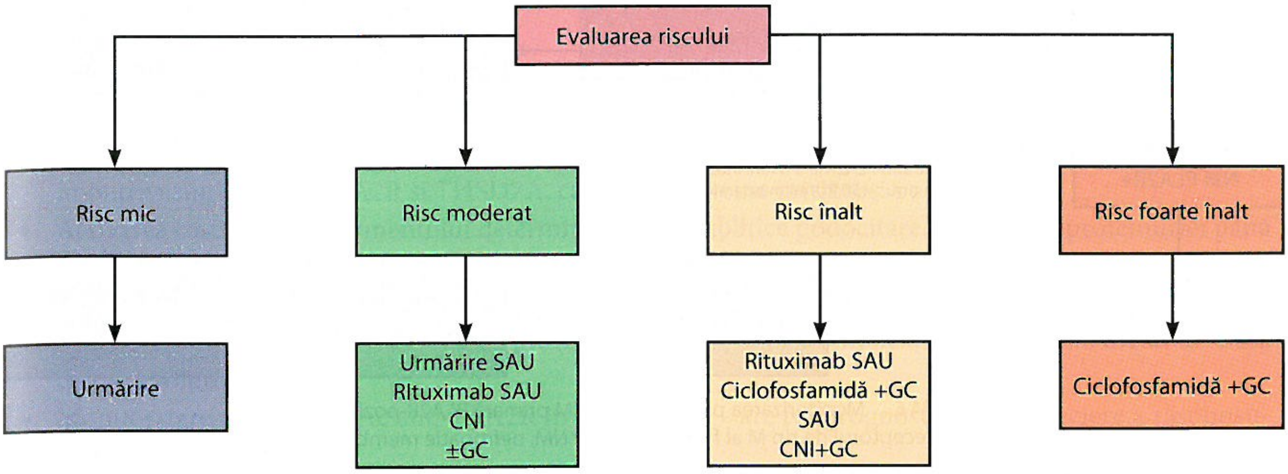


FIGURA 5. Algoritmul de tratament în NM primară[20]
CNI, inhibitori de calcineurină; GC, glucocorticoizi

TABELUL 23. Tratamentul imunosupresor în NM primară[20,37,38]

Ciclofosfamida (ciclic) – schema Ponticelli	Metilprednisolon 1 g./zi i.v, timp de 3 zile consecutive, la începutul lunilor 1, 3, 5, apoi prednison 0,5 mg/kg/zi, în lunile 1, 3 și 5 + ciclofosfamida 2,5 mg/kg/zi oral, în lunile 2, 4, 6
Ciclofosfamida (continuu)	Metilprednisolon 1 g/zi, i.v., timp de 3 zile consecutive, la începutul lunilor 1, 3, 5, apoi prednison 0,5 mg/kg la două zile, în lunile 1-6 + ciclofosfamida 1,5mg/kg/zi oral, în lunile 1-6
Rituximab	1 g i.v., două aplicații la două săptămâni interval • a se lua în considerare readministrarea după 6 luni la pacienții cu sindrom nefrotic și RFGe stabilă, mai ales dacă Ac anti-PLA2R au rămas pozitivi Rituximab 375 mg/m^2, 1-4 aplicații la intervale de 1 săptămână
Tacrolimus	0,05-0,1 mg/kg/zi, timp de 12 luni, cu scăderea ulterioară treptată • nivelul plasmatic-țintă de **3-8 ng/ml** Frecvent, în combinație cu prednison 10 mg/zi
Ciclosporină	Ciclosporină 3,5 mg/kg/zi, timp de 12 luni, cu scăderea ulterioară treptată • nivelul plasmatic-țintă **125-225 ng/ml** Frecvent, în combinație cu prednison 10 mg/zi

PLA2R, receptorul de tip M al fosfolipazei A2; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată

tratamentul antiproteinuric cu doza optimă de IECA/BRA și eventual cu iSGLT2. În cazul formelor secundare de NM, se va recurge la tratamentul etiologic adaptat cauzei (oprirea toxicului, chimioterapie, tratament imunosupresor în cazul bolilor autoimune). O mențiune aparte este pentru profilaxia tromboembolică, NM fiind boala glomerulară cu riscul cel mai mare de a dezvolta asemenea complicații; profilaxia se va avea în vedere la pacienți cu SN sever (proteinurie peste 10 g/zi, hipoalbuminemie sub 2,5 g/dl), mai ales dacă asociază și alți factori de risc.

Decizia de a iniția sau a nu iniția terapia patogenică imunosupresoare (Tabelul 23) în formele primare de NM se va lua în funcție de categoria de risc pentru progresie în care se încadrează pacientul (Tabelul 24, Fig. 5). Titrurile persistent scăzute de Ac anti-PLA2R se asociază cu rate înalte de remisiune spontană, în timp ce un titru crescut impune intervenția terapeutică mai rapidă.

Evoluție. Complicații. Prognosticul și monitorizarea bolii

Evoluția clinică a NM este foarte variabilă (Tabelul 24). O treime dintre pacienți pot prezenta remisiune spontană, mai ales pacienții de sex feminin, cei cu proteinurie non-nefrotică și cei cu titru persistent scăzut de Ac anti-PLA2R[42]. Pacienții non-nefrotici, deși cu prognostic bun în general, trebuie monitorizați pe termen lung, deoarece până la 50% dintre aceștia vor progresa către SN, necesitând adesea tratament imunosupresor[37]. Deși în general cu prognostic bun, NM reprezintă totuși a doua sau a treia cauză de BCRF, iar pacienții au un risc semnificativ de complicații cardiovasculare și tromboembolice.

Pacienții cu NM pot prezenta un declin accelerat al funcției renale, din cauza suprapunerii nefritei acute interstițiale (frecvent la furosemidă sau la inhibitori de pompă de protoni), trombozei de venă renală sau transformării într-o formă rapid progresivă (situație

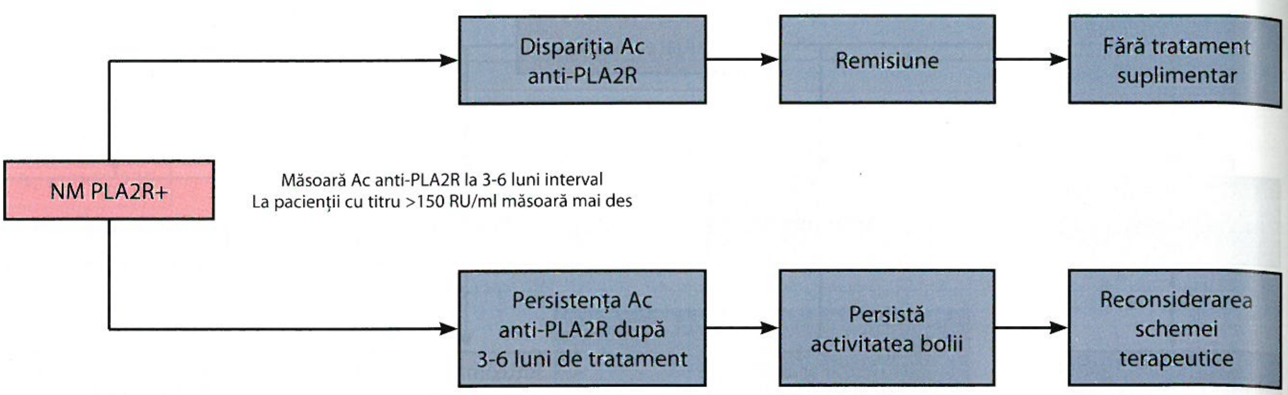

Dispariția Ac anti-PLA2R
Remisiune
Fără tratament suplimentar
NM PLA2R+
Măsoară Ac anti-PLA2R la 3-6 luni interval
La pacienții cu titru >150 RU/ml măsoară mai des
Persistența Ac anti-PLA2R după 3-6 luni de tratament
Persistă activitatea bolii
Reconsiderarea schemei terapeutice

FIGURA 6. Monitorizarea pacienților cu NM primară PLA2R-pozitivă[20]
PLA2R, receptorul de tip M al fosfolipazei A2; NM, nefropatie membranoasă

TABELUL 24. Criteriile clinice pentru a stabili riscul de pierdere a funcției renale[20]

Risc scăzut	Risc moderat	Risc înalt	Risc foarte mare
RFGe normală Proteinurie <3,5 g/zi Albumina serică >3 g/dl **SAU** RFGe normală, Proteinurie <3,5 g/zi **sau** Scăderea >50% a proteinuriei după 6 luni de tratament conservator cu IECA/BRA	RFGe normală Proteinurie >3,5 g fără scăderea cu mai mult de 50% după 6 luni de tratament conservator cu IECA/BRA **ȘI** Nu se întrunesc criteriile de risc înalt	RFGe < 60 ml/min./1,73 m^2 și/sau Proteinurie >8 g/dl mai mult de 6 luni **SAU** RFGe normală, Proteinurie >3,5 g/zi fără scăderea >50% după 6 luni de tratament conservator cu IECA/sartani **Și cel puțin una dintre:** Albumina serică <2,5 g/dl Titrul Ac anti-PLA2R >50 U/ml Indicele de selectivitate >0,2	Sindrom nefrotic potențial letal **SAU** Degradarea rapidă a funcției renale fără altă explicație în afara NM

PLA2R, receptorul de tip M al fosfolipazei A2; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată;
IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocantele receptorului de angiotensină; NM, nefropatie membranoasă

rară, care impune căutarea prezenței anticorpilor anti-MBG sau ANCA). Evoluția post-transplant renal este în general bună, dar până la 50% pot recădea; în cazul recăderilor manifestate ca SN, riscul de pierdere a grefei renale este semnificativ, iar un titru pozitiv de Ac anti-PLA2R în momentul transplantului este un prognostic negativ de recădere[43].

25-40% dintre pacienți vor avea recădere după o remisiune completă; pozitivitatea Ac anti-PLA2R la sfârșitul terapiei imunosupresoare prezice cu mare probabilitate recăderea. Recăderile pot apărea și la 20 de ani după remisune, dar majoritatea sunt non-nefrotice, iar pacienții își mențin funcția renală stabilă doar cu terapie conservatoare. Riscul de recădere depășește 50% la cei cu remisiune parțială. Cu toate acestea, remisiunea, completă sau doar parțială, ameliorează semnificativ prognosticul renal și pe cel cardiovascular pe termen lung[44].

Titrul Ac anti-PLA2R se corelează strâns cu activitatea bolii, dispariția lor din sânge precedând remisiunea sindromului nefrotic, iar reapariția lor precedând recăderea SN. Remisiunea spontană apare la 50% dintre pacienții cu titru scăzut de PLA2R, și doar în 30% din cazurile cu titru înalt[38]. Titrurile mari se corelează și cu remisiuni mai tardive. Un titru pozitiv la sfârșitul terapiei imunosupresoare prezice recăderea bolii în viitor. Mai mult, titrurile înalte sunt asociate cu risc mai mare de progresie către BCR. Deci, monitorizarea succesivă a titrului Ac anti-PLA2R este utilă în aprecierea răspunsului la terapia imunosupresoare și a prognosticului renal al pacientului. Monitorizarea nivelurilor de Ac anti-PLA2R la 6 luni de la începerea tratamentului poate să fie utilă pentru evaluarea răspunsului la tratament și să fie folosită pentru ajustarea terapiei ulterioare (Fig. 6).

Complicațiile în ceea ce privește imunosupresoarele sunt redutabile. Ciclofosfamida are gonadotoxicitate, determină mielosupresie, crește riscul infecțios și, pe termen lung, pe cel al neoplaziilor. Se apreciază că riscul malign este semnificativ în NM după depășirea dozei cumulative de 10-20 g[45]. Inhibitorii de calcineurină au risc nefrotoxic la folosirea îndelungată și, în doză mare, determină hiperplazie gingivală, hipertensiune arterială, dureri abdominale, dislipidemie și au risc diabetogen, în timp ce glucocorticoizii determină obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat, osteoporoză, erupție acneiformă, cataractă, necroză aseptică de cap femural, depresie, psihoze și cresc riscul infecțios.

DE REȚINUT

- Nefropatia membranoasă primară este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la adulții non-diabetici caucazieni.
- NM primară este o boală autoimună de organ determinată de apariția anticorpilor îndreptați în special împotriva antigenelor PLA2R și THSD7A, care sunt proteine intrinseci podocitare.
- Activarea cascadei complementului determină leziuni sublitice podocitare, cu apariția proteinuriei până la SN.
- Evoluția spontană este variabilă, o treime dintre pacienți dezvoltând remisiuni spontane.
- Tratamentul are drept scop reducerea proteinuriei și a riscului complicațiilor SN și este dictat de clasa de risc evolutiv.
- Monitorizarea titrului de Ac anti-PLA2R în NM PLA2R+ are rol prognostic și de apreciere a răspunsului la tratament.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANO-PROLIFERATIVĂ

Definiție

Glomerulonefrita membrano-proliferativă (glomerulonefrita lobulară, glomerulonefrita mezangio-capilară) este un tip de leziune glomerulară întâlnit în diverse afecțiuni, fără să fie o boală de-sine-stătătoare[46]. Clinico-biologic se caracterizează frecvent prin sindrom nefritic cronic asociat cu sindrom nefrotic, iar histologic, prin proliferare mezangială, creșterea matricei mezangiale și depunerea de complexe imune și de componente ale complementului la nivelul mezangiului și al peretelui capilar, cu apariția îngroșării capilare[46,47].

Clasificarea bolii

În trecut, GNMP a fost clasificată în funcție de dispoziția depozitelor electronodense în ME. Elucidarea rolului pe care dereglările cascadei complementului le joacă în apariția a ceea ce inițial era considerată GNMP tip II a determinat, în 2011, o nouă clasificare, pe baza aspectului în IF, care are la bază mecanismele patogenice de apariție a acestui tip de leziune glomerulară.

Date epidemiologice

Incidența este în scădere în țările dezvoltate (probabil în legătură cu reducerea incidenței formelor determinate de diverse infecții), dar rămâne o problemă în țările mai puțin dezvoltate din Africa, Asia și America de Sud. Este una dintre cele mai rare glomerulonefrite în țările dezvoltate, cu o incidență estimată de sub 1-2 cazuri la 1 milion de persoane pe an; dintre tipurile de GNMP, doar 4-5% sunt reprezentate de glomerulonefrita cu C3[47].

Etiopatogenie

În GNMP mediate de complexe imune (CI) are loc depunerea CI sau a imunoglobulinelor (Ig) monoclonale la nivel mezangial sau subendotelial, urmată de activarea complementului, ceea ce determină hipocomplementemie. În faza acută apare o glomerulonefrită proliferativă cu influx de polimorfonucleare, urmate de mononucleare. În faza reparatorie, celulele mezangiale și endoteliale sintetizează MBG *de novo*, ceea ce determină interpoziția mezangiului între endoteliu și MBG (cu aspect de dublu contur), îngroșarea MBG și expansiunea mezangială, cu apariția aspectului de GNMP. În glomerulopatia cu C3, definitorie este reglarea aberantă a cascadei alternative a complementului, ca urmare a reglatorilor negativi cu funcție sub nivelul optim sau afectarea genetică a acestor molecule. Cel mai frecvent mecanism este apariția unui autoanticorp cu rol stabilizant asupra C3 convertazei căii alternative, numit factorul C3 nefritigen (C3NeF)[48]. C3NEF inhibă degradarea dependentă de factorul H a C3 convertazei, cu activare exagerată a căii alternative și hipocomplementemie. Poate apărea pierderea activității factorului H, fie genetic sau, mai frecvent, prin apariția de anticorpi anti-factorul H, cu activitate neinhibată a C3 convertazei. Astfel, glomeruloenfrita cu C3 poate însoți diverse boli autoimune. Dereglarea se poate datora și mutațiilor diverselor gene implicate în reglarea activității complementului (Tabelul 26) sau gamapatiilor monoclonale. În acest din urmă caz, Ig monoclonală se comportă ca C3NeF sau ca autoanticorp anti-factorul H[49].

Tabloul clinic

GNMP se prezintă frecvent sub forma sindromului nefritic (acut, cronic sau, mai rar, rapid progresiv) asociat cu SN (vezi capitolele respective). Tabloul

TABELUL 25. Sistemele de clasificare a GNMP

Clasificare morfologică		Clasificare patogenică		
Tipul	**Localizarea depozitelor electronodense**	**Tipul**	**Mecanism patogenic**	**Depozite imune**
I	Subendotelial	I	Mediat de complexe imune	IgG și C3
II	Intramembranos (boala depozitelor dense)	II	Mediat de dereglări ale cascadei complementului	Depozite dominante de C3 (glomerulopatia cu C3)
III	Subendotelial și subepitelial	III	Microangiopatie trombotică cronică	Fără depozite imune

IgG, imunoglobulina G; C3, fracțiunea C3 a complementului

TABELUL 26. Etiologia GNMP[47]

Mediată de complexe imune	Infecții (cu sau fără crioglobulinemie)	Virale: VHB, VHC, HIV Bacteriene: endocardită, șunt ventriculo-atrial infectat, abcese, osteomielită, lepră, meningococie Parazitoze: leischmanioză, malarie, schistosomiază
	Boli autoimune	Lupus Sindromul Sjögren Artrita reumatoidă Boala mixtă de țesut conjunctiv Boala Graves Colangita sclerozantă primitivă
	Depunere de imunoglobuline monoclonale (gamapatie monoclonală)	Mielom multiplu Gamapatii monoclonale cu semnificație renală Leucemie limfatică cronică Limfom non-Hodgkin
Dereglări ale cascadei complementului	Mutații ale proteinelor reglatoare: CFH, CFI, CFHR5 Anticorpi împotriva proteinelor reglatoare: factorul C3 nefritic, anticorpi anti-CFH, CFI sau CFB Mutații ale factorilor complementului: C3, CFB	
Microangiopatie cronică	Faza de vindecare a SHUa/PTT Sindromul antifosfolipidic Sindromul POEMS Nefrita de iradiere Glomerulopatia de transplant Nefropatia asociată transplantului medular Siclemia și policitemia	
Idiopatică		

CFH, factorul H al complementului; CFI, factorul I al complementului; CFB, factorul B al complementului; CFHR5, *complement factor H related 5*; VHB, virusul hepatitei B; VHC, virusul hepatitei C; SHUa, sindromul hemolitic uremic atipic; PTT, purpură trombotică trombocitopenică

poate asocia și semnele afecțiunii de bază (infecțioasă, autoimună, gamapatie monoclonală).

Pacienții cu boala depozitelor dense (BDD, *en.* DDD) pot dezvolta drusen retinian, datorită acumulării de depozite lipoproteice, formate din resturi ale complementului, la nivelul membranei Bruch; poate apărea pierderea vederii din cauza atrofiei retiniene. Lipodistrofia parțială dobândită poate însoți și prezența C3NeF și se crede că se datorează lezării de către complement a adipocitelor[50].

Investigații paraclinice

Evaluarea paraclinică se adresează sindroamelor de însoțire (nefrotic și nefritic) și identificării cauzei GNMP, după stabilirea acestui tipar de leziune glomerulară, în urma efectuării PBR. Indiferent de tipul de GNMP, este importantă evaluarea cascadei complementului – nivelul scăzut atât al C3, cât și al C4 (sau doar al C4), sugerează activarea complementului pe cale clasică, în timp ce nivelul scăzut al C3 se întâlnește în activarea pe cale alternativă.

Evaluarea potențialelor infecții depinde de agentul patogen suspectat – serologie virală, teste parazitare specifice dacă este cazul, ecografie cardiacă transesofagiană în suspiciunea de endocardită, imagistică în caz de abcese profunde, hemoculturi, cultură din vârful cateterului. Diagnosticul bolilor autoimune urmează protocolul specific, în funcție de criteriile actuale de diagnostic. Pentru gamapatiile monoclonale este importantă electroforeza cu imunofixare a proteinelor din sânge și urină, determinarea lanțurilor ușoare libere kappa și lambda din sânge și studii pentru evidențierea clonei secretante (citometrie periferică, biopsie medulară, CT sau PET-CT în cazul suspiciunii de limfom).

Dacă PBR sugerează o GNMP determinată de anomalii de reglare a cascadei complementului, sunt necesare **studii extinse ale complementului** (nivelul C3, C4, C5b-9, CFH, CFI, determinarea C3NeF), teste genetice, testarea pentru Ig monoclonale, teste funcționale.

Biopsia renală stabilește tiparul de afectare glomerulară de tip GNMP (în MO) și mecanismele patogenice implicate (prin IF).

Microscopia optică va evidenția hipercelularitate glomerulară difuză (prin infiltrat inflamator subendotelial și proliferare mezangială) cu accentuarea lobulației, expansiunea matricei mezangiale, cu formarea de noduli mezangiali și, ocazional, formarea de semiluni. Apare un aspect de dublu contur al MBG („șină de tramvai") prin interpoziția matricei mezangiale și a leucocitelor între endoteliu și MBG, sinteză de material nou al MBG și prezența depozitelor imune. În fazele avansate apare glomeruloscleroza, atrofia tubulară și fibroza interstițială. În formele ce însoțesc bolile autoimune (vasculite) se poate observa necroză fibrinoidă și afectarea vaselor mici extraglomerulare, iar în cazul crioglobulinemiei, prezența de trombusuri hialine intracapilare (formate din crioglobuline).

În **microscopia electronică**, în tipul I patogenic de GNMP apar depozite electronodense situate subendotelial, mezangial și uneori, în special în formele infecțioase bacteriene, subepitelial, asemănătoare cocoașelor din GNADPS. Se observă ștergerea difuză a proceselor pediculate, în special la pacienții cu SN. Depunerea de crioglobuline poate fi observată sub forma depozitelor cu aspect microtubular. În cazul nefritei lupice, se pot observa la nivel endotelial incluziuni tubulo-reticulare, semn al activării interferonului, iar în infecțiile virale se pot observa uneori incluziuni virale endoteliale glomerulare.

În cazul GNMP mediate de complement (glomerulopatia cu C3) există două entități histologice în ME, respectiv glomerulonefrita (GN) cu C3 și boala cu depozite dense (BDD). GN cu C3 se caracterizează prin depozite dense subendoteliale, intramembranare și uneori subepiteliale. În BDD apar depozite masive electronodense, comparate cu niște cârnați, intramembranare (în MBG, uneori și în MB tubulară și a capsulei Bowman) și la nivel mezangial; trecerea de la MBG normală la cea cu depozite dense se face brusc.

Imunofluorescența caracterizează tipul patogenic de GNMP și este extrem de importantă pentru diagnostic. În GNMP mediate de CI se observă depozite granulare de IgM, variabil IgG, C3, kappa și lambda la nivel mezangial și al pereților capilari; C1q lipsește adesea. În formele care însoțesc bolile autoimune, în special lupusul, depozitele au adesea aspect de *full-house* (IgM, IgG, IgA, kappa, lambda, C3 și C1q). IF este esențială pentru diagnosticul GNMP asociate Ig monoclonale, evidențiind imunofixare monotipică (adesea IgG3 și restricție de kappa sau lambda) la nivel mezangial și subendotelial. În glomerulopatia cu C3, IF pune în evidență depozite granulare formate dominant/exclusiv din C3 la nivel mezangial și al pereților capilarelor glomerulare.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv presupune efectuarea PBR, care evidențiază tiparul membrano-proliferativ de leziune glomerulară și mecanismele patogenice de la baza apariției sale, în funcție de aspectul în IF, precum și investigațiile paraclinice efectuate pentru stabilirea etiologiei GNMP (vezi mai sus și Tabelul 26).

Diagnosticul diferențial

Cel mai important diagnostic diferențial este între diversele cauze care determină GNMP, deoarece, așa cum s-a precizat deja, GNMP nu este o boală de-sine-stătătoare, ci un mod de răspuns glomerular la diverse agresiuni externe.

Din punct de vedere histologic, diagnosticele diferențiale importante sunt cu alte afecțiuni ce pot determina un aspect asemănător, și în special noduli mezangiali (nefropatia diabetică, nefropatia amiloidică). Glomerulopatia cu C3 este uneori aproape imposibil de diferențiat inițial de GNADPS și doar evoluția atipică, prelungită, cu tendință la cronicizare și hipocomplementemie persistentă poate sugera existența unor anomalii subiacente ale cascadei complementului, care necesită evaluări suplimentare.

Tratament

Tratamentul este în primul rând unul de susținere, cu optimizarea medicației nefroprotectoare și antiproteinurice cu IECA/BRA și eventual iSGLT2, precum și cu controlul optim al TA și oprirea fumatului. În cazul pacienților cu sindrom nefrotic este necesar tratamentul profilactic și curativ al complicațiilor SN (vezi Sindromul nefrotic).

Tratamentul etiologic se va adresa bolii de bază – antiinfecțios (antiviral, antibacterian sau antiparazitar), al bolii autoimune sau al gamapatiei monoclonale (în funcție de clona identificată – rituximab în caz de limfocit B, cure similare mielomului multiplu în cazul clonei plasmocitare).

Tratamentul patogenic imunosupresor este necesar în cazul pacienților cu prognostic prost, în special al celor cu SN. Spre deosebire de alte glomerulopatii, în GNMP tratamentul patogenic este mai puțin standardizat. Se poate încerca corticoterapie cu doze scăzute progresiv, frecvent în asociere cu ciclofosfamidă, sau, de preferință, cu micofenolat mofetil.

Eculizumabul, anticorp monoclonal care blochează calea finală de activare a cascadei complementului, a fost utilizat cu succes în câteva serii de cazuri la pacienții cu glomerulopatie cu C3.

Evoluție. Complicații. Prognosticul și monitorizarea bolii

Ca în orice altă glomerulopatie, evoluția depinde de severitatea proteinuriei, existența hipertensiunii arteriale și severitatea disfuncției renale. Pacienții cu proteinurie non-nefrotică au în general o evoluție benignă, în timp ce pacienții cu SN progresează destul de rapid către stadii avansate ale BCR. La aceasta se adaugă complicațiile SN (vezi Capitolul SN), ale bolii subiacente, inclusiv posibilitatea de progresie către o neoplazie hematologică în cazul gamapatiei monoclonale cu semnificație renală.

Riscul de recidivă pe grefa renală este de 20-35% în cazul GNMP mediate de complexe imune, cu un risc de pierdere a grefei de 30-40% în caz de recurență[47]. Riscul este marcat în cazul BDD, recidiva poate apărea în zile sau săptămâni de la transplant, iar riscul de pierdere a grefei din cauza recidivei este în medie de 20%. Pacienții trebuie avertizați în ceea ce privește acest risc crescut, în special în BDD; dat fiind rolul dereglărilor cascadei complementului, se pare că perfuzia de plasmă sau, mai ales, tratamentul cu eculizumab au un rol benefic în reducerea riscului de recidivă[51].

DE REȚINUT

- GNMP este un tip de leziune glomerulară ce apare în diverse afecțiuni, nu o boală de-sine-stătătoare.
- GNMP se manifestă clinic adesea ca sindrom nefritic, asociat cu sindrom nefrotic.
- GNMP poate fi clasificată patogenic în GNMP mediată de complexe imune/Ig monoclonale și în GNMP mediată de anomalii ale cascadei complementului pe cale alternativă (glomerulopatia cu C3).
- GNMP mediată de complexe imune apare asociată cu diverse boli infecțioase (virale, bacteriene sau parazitare) ori autoimune (în special lupus).
- Terapia de bază constă în tratamentul de susținere renală antiproteinuric și tratamentul imunosupresor; spre deosebire de alte glomerulopatii, în GNMP imunosupresia este mai puțin standardizată.

RINICHIUL ÎN VASCULITELE ASOCIATE ANCA

Definiție

Vasculitele asociate ANCA (VAA) sunt un grup de vasculite necrozante ale vaselor mici (arteriole, capilare, venule), caracterizate de apariția în serul pacienților a anticorpilor dirijați împotriva citoplasmei neutrofilelor (ANCA). Acești anticorpi sunt implicați în patogenia bolii și au rol diagnostic.

Date epidemiologice

Sunt boli rare, cu o prevalență estimată de 20 la 1 milion de persoane. Pot afecta orice vârstă, dar apar cu precădere după vârsta de 65 de ani, cu ușoară predominanță a sexului masculin. VAA au distribuție geografică și rasială variabilă, fiind mult mai frecvente la rasa albă decât la afro-americani[52]. În nordul Europei, formele cu anticorpi anti-proteinază 3 (PR3-ANCA), mai des întâlnite în granulomatoza cu poliangeită (GPA), sunt mai frecvente decât cele cu anticorpi anti-mieloperoxidază (MPO-ANCA), asociate mai adesea cu poliangeita microscopică (PAM). În sudul Europei (inclusiv în România), Asia și India sunt mai frecvente VAA cu MPO-ANCA[53].

Etiopatogenie

Este rezultatul interacțiunii dintre factorii genetici, de mediu și efectorii celulari ai imunității. ANCA au rol în patogenia bolii și reprezintă și markerul afecțiunii. Au specificitate fie anti-proteinază 3 (PR3-ANCA), caz în care determină imunofluorescență citoplasmatică la nivelul neutrofilelor (cANCA), sau anti-mieloperoxidază (MPO-ANCA) cu imunofluorescență perinucleară (pANCA). În pofida rolului avut în patogenia bolii, există o corelație slabă între titrul ANCA și gradul de activitate a bolii, iar VAA sunt singurele boli autoimune în care anticorpii patogenici nu sunt identificați în leziunile vasculitice (imunofluorescență pauci-imună)[54]. O serie de medicamente, printre care hidralazină, propiltiouracil, levamisol, penicilamină, alopurinol pot determina apariția ANCA și a VAA.

Neutrofilele activate de diverse citokine, de exemplu după infecții virale sau diverse vaccinuri, pot să exprime pe suprafața lor antigene ANCA și să lege astfel acești autoanticorpi. Neutrofilele activate de ANCA eliberează enzime litice din granule, generează specii reactive de oxigen, aderă de celulele endoteliale, eliberează mediatori ai inflamației și determină leziune celulară. Toate aceste evenimente determină apariția vasculitei necrozante. Un rol important în leziunea tisulară îl are și activarea complementului pe cale alternativă de către neutrofile, cu generarea C5a, cu rol puternic chemoatractant pentru neutrofile, ceea ce generează un cerc vicios. Pacienții cu VAA au niveluri plasmatice crescute ale markerilor de activare a căii alternative a complementului, incluzând C3a, C5a, C5b-9 solubil și Bb, în timpul puseului de activitate al bolii, însă nu și în remisiune[55]. Sunt studii în derulare cu medicamente ce inhibă activarea complementului pe cale alternativă ca tratament în VAA (de exemplu, Avacopan)[56].

Tabloul clinic

Sunt frecvente manifestările generale de boală inflamatorie, precum febră, anorexie, scădere în greutate, mialgii, artralgii, stare generală alterată. Mulți pacienți cu VAA confundă debutul bolii cu un sindrom pseudogripal. Manifestările clinice ale bolii sunt extrem de variate și depind de organele afectate. Din punct de vedere renal, VAA se prezintă frecvent ca sindrom nefritic rapid progresiv, mai rar ca sindrom nefritic cronic sau excepțional ca SN.

Poliangeita microscopică este cea mai frecventă în zona noastră geografică. Afectează frecvent rinichiul, dar și alte organe (purpură vasculitică, alveolită hemoragică, afectare digestivă – dureri abdominale colicative, hemoragie digestivă, perforație, afectare neurologică – mononevrita multiplex, neuropatie periferică, meningită aseptică, accident vascular cerebral, poliserozită, endocardită abacteriană). Poate afecta exclusiv rinichiul. ANCA au cel mai frecvent specificitate de tip MPO-ANCA. Recidivele sunt mai rare.

Granulomatoza cu poliangeită (Wegener) este mai rară în sudul Europei. Se caracterizează prin inflamație granulomatoasă necrozantă a vaselor mici. Afectează frecvent tractul aerian superior (prăbușirea piramidei nazale – „nas în șa“, otită medie recurentă, cu apariția surdității secundare, sinuzite recidivante, granuloame traheale, laringiene), plămânul (granuloame pulmonare necazeoase care se transformă în cavități, hemoragie alveolară). Ocazional, pot apărea granuloame și cu alte localizări (în hipofiză – cu insuficiență hipofizară, miocard, ochi, ureter – cu hidronefroză, valve cardiace). ANCA au cel mai frecvent specificitate de tip PR3-ANCA, iar recidivele sunt frecvente.

TABELUL 27. Clasificarea histologică Berden a VAA[58]

Clasa histologică	Caracteristici histologice
Focală	≥50% din glomerulii normali
Cu semilune	≥50% din glomerulii cu semiluni
Mixtă	<50% din glomerulii normali, <50% din glomerulii cu semiluni, <50% din glomerulii global sclerozați
Scleroasă	≥50% din glomerulii global sclerozați

Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită microscopică (Churg-Strauss) este cea mai rară VAA. Afectarea renală apare mult mai rar și, în general, este mai blândă comparativ cu tipurile anterioare. Se manifestă, în general, prin poliserozită, artralgii, purpură palpabilă, eozinofilie și astm sever corticodependent. ANCA au cel mai frecvent specificitate de tip MPO-ANCA.

Investigații paraclinice

Testele serologice pentru detecția ANCA reprezintă o metodă utilă pentru diagnosticarea GNRP, dar trebuie interpretate în contextul general al pacientului și ținând cont și de performanțele testului. Specificitatea anti-PR3 sau MPO are nu numai rol diagnostic, ci și în evaluarea prognosticului și a evoluției clinice. Testarea pentru ANCA trebuie efectuată atât prin imunofluorescență indirectă (IFA), cât și imunoenzimatic[57]. IFA va da fixare preponderent citoplasmatică (cANCA) în cazul anti-MPO, sau perinucleară (pANCA) în cazul anti-PR3. Pacienții cu dublă pozitivitate, pentru Ac anti-MBG și ANCA, au un prognostic mai prost comparativ cu cel din fiecare boală luată separat, Ac anti-MBG dispar în urma tratamentului și nu mai reapar, dar pacienții pot avea recăderi din cauza ANCA.

Este de dorit confirmarea histologică, dată fiind toxicitatea tratamentului; aceasta se poate face prin biopsie cutanată, digestivă, renală, nervoasă, musculară. Scopul biopsiei renale este atât diagnostic, cât și prognostic. Leziunea acută vasculară este necroza fibrinoidă, însoțită frecvent de infiltrat inflamator cu neutrofile și leucocitoclazie. Ulterior, neutrofilele sunt înlocuite de mononucleare, iar leziunile acute evoluează rapid spre leziuni sclerotice. Leziunile necrozante glomerulare determină apariția semilunilor (proliferare extracapilară). În cazul unei leziuni acute severe apare necroza globală cu semiluni circumferențiale și ruptura capsulei Bowman, cu infiltrat inflamator periglomerular. În funcție de tipul și extensia leziunilor glomerulare, a fost propusă o clasificare

TABELUL 28. Diagnosticul diferențial al VAA[54]

Glomerulonefrita cu anticorpi anti-MBG • Determină hemoptizii și sindrom nefritic, însă insuficiența renală este mai severă, frecvent cu anurie • Serologia e pozitivă pentru anticorpii anti-MBG • 10-30% dintre bolnavi pot avea serologie mixtă (ANCA și anticorpi anti-MBG), situație care indică un prognostic rezervat
Alte vasculite • Vasculita cu IgA – biopsie renală sau cutanată (depozite de IgA) • Crioglobulinemii – complementul seric scăzut (C3, C4), crioglobuline și factorul reumatoid prezente • Poliarterita nodoasă – determinarea Ag HBs și biopsie musculo-cutanată
LES • Complementul scăzut • Anticorpi anti-ADNdc • 10% dintre pacienții cu LES sunt și ANCA+, ceea ce îngreunează diagnosticul diferențial
Infecții sistemice • Unele evoluează cu sindrom nefritic și manifestări sistemice (endocardita bacteriană) • Unele asociază hemoptizii (leptospirozele) • Investigații bacteriologice corespunzătoare
Sindromul hemolitic-uremic • Asocierea hematuriei microscopice cu leziune acută severă a rinichiului, purpură, sângerări și afectarea sistemului nervos central apar și în SHUa • Anemie hemolitică microangiopatică (schizocite >5%, LDH crescută, haptoglobina scăzută), complementul scăzut, trombocitopenie
Boala ateroembolică • Poate determina insuficiență renală cu degradarea rapidă a funcției renale, hematurie, leziuni cutanate (*livedo reticularis*, purpură), modificări ale fundului de ochi și inflamație • Ateroscleroza este clinic evidentă, există un factor declanșator (de obicei intervenția diagnostică și/sau terapeutică endoarterială) • Complementul poate fi scăzut

MBG, membrana bazală glomerulară; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilului; LES, lupus eritematos sistemic; SHUa, sindrom hemolitic uremic atipic; LDH, lactat dehidrogenaza; IgA, imunoglobulina A; ADNdc, ADN dublu catenar

histologică a VAA (Tabelul 27). Aspectul în imunofluorescență este pauciimun.

Pe lângă afectarea glomerulară, pacienții cu VAA pot asocia și afectarea vaselor mici extraglomerulare, cel mai frecvent implicate fiind arterele interlobulare și *vasa recta*, ceea ce poate determina necroză papilară. Granuloamele necrozante din GPA afectează mai ales tractul respirator și sunt formate din zone de necroză înconjurate de infiltrat alcătuit din neutrofile, limfocite, macrofage, ocazional eozinofile și celule gigante multinucleate[54].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de VAA presupune evidențierea sindromului nefritic acut cu declin rapid progresiv al funcției renale, cu (frecvent) pozitivitate pentru ANCA, cu/fără manifestări sistemice și cu dovada histologică a glomerulonefritei proliferative extracapilare, cu depozite rare/absente de imunoglobuline.

Clasificarea bolii

Entități anatomo-clinice:

- Poliangeita microscopică (sistemică sau cu localizare exclusiv renală – PAM) – vasculită fără leziuni necrozante granulomatoase;
- Granulomatoza asociată cu poliangeită (granulomatoza Wegener – GPA) – vasculită necrozantă granulomatoasă, afectează frecvent tractul respirator superior;
- Granulomatoza eozinofilică asociată cu poliangeită microscopică (sindromul Churg-Strauss – EGPA) – vasculită necrozantă granulomatoasă asociată cu astm și eozinofilie.

Diagnosticul diferențial

Este rezumat în Tabelul 28.

Tratament

Tratamentul presupune trei faze: de inducție a remisiunii, de menținere a remisiunii și tratamentul recăderilor. Tratamentul standard de inducție presupune asocierea corticosteroizilor cu un agent imunosupresor, în general ciclofosfamidă sau rituximab (Tabelele 29, 30, 31). Acest tratament combinat determină remisiunea la 75% dintre pacienți la 3 luni și la 90% dintre pacienți la 6 luni[54].

Se va lua în considerare adăugarea plasmaferezei la pacienții:

- care necesită dializă de la diagnosticare;

TABELUL 29. Recomandările de doze în imunosupresia de inducție a VAA[20]

CCF oral	CCF i.v.	Rituximab	Rituximab și CCF i.v.	MMF[20]
2 mg/kg/zi, timp de 3 luni, se poate continua, dacă boala este activă, până la maxim 6 luni	15 mg/kg în săptămânile 0, 2, 4, 7, 10, 13 (16, 19, 21,2 4 – dacă este necesar)	375 mg/m²/săptămână × 4 săptămâni SAU 1 g în săptămânile 0 și 2	RTX 375 mg/m²/săptămână × 4 săptămâni cu CCF i.v. 15 mg/kg în.săptămânile 0 și 2 Sau RTX 1 g în.săptămânile 0 și 2 sau CCF 500 mg la 2 săptămâni × 6	2 000 mg/zi (în două prize) Poate fi crescut la 3 000 mg/zi
Reduceri ale dozei: 60 de ani: 1,5 mg/kg/zi 70 de ani: 1 mg/kg/zi Se mai reduce cu 0,5 mg/kg pentru RFG <30 ml/min.	Reduceri ale dozei: 60 de ani: 12,5 mg/kg/zi 70 de ani: 10 mg/kg/zi Se mai reduce cu 2,5 mg/kg pentru RFG <30 ml/min.			

CCF, ciclofosfamidă; RTX, rituximab; RFG, rata de filtrare glomerulară; MMF, micofenolat mofetil

TABELUL 30. Considerații privind selectarea rituximabului sau a ciclofosfamidei în tratamentul de inducție a VAA[20]

Se preferă RITUXIMAB	Se preferă CICLOFOSFAMIDA
Copii și adolescenți	Rituximabul nu este accesibil
Femei în perioada fertilă și bărbați care vor să procreeze	Glomerunonefrită severă (creatinina >4 mg/dl la diagnosticare). Se pot lua în considerare două pulsuri de CCF adăugate la 4 perfuzii săptămânale de RTX (vezi Tabelul 29).
Adulți vârstnici fragili	
Necesitatea de a urma un tratament fără corticoizi	
Boala care recade	
Boala cu c-ANCA (PR3-ANCA)	

CCF, ciclofosfamidă; RTX, rituximab

TABELUL 31. Considerații referitoare la calea de administrare a CCF[20]

Intravenos	Oral
Pacienți care au deja o doză cumulată moderată de CCF	Costul este un factor important
Pacienți cu leucocite scăzute	Accesul dificil la spital
Accesul facil la spital	Complianța bună
Complianța slabă a pacientului	

- cu hemoragie alveolară și hipoxemie sau care nu răspund la terapia de inducție;
- cu sindrom *overlap* VAA și Ac anti-MBG.

Profilaxia cu sulfametoxazol/trimetoprim este recomandată împotriva pneumoniei cu *Pneumocystis* și trebuie administrată pe toată durata tratamentului cu CCF sau 6 luni după rituximab. Durata terapiei de inducție și intensitatea celei de întreținere trebuie reduse, pe cât posibil, pentru a limita reacțiile adverse toxice, deziderat greu de atins dată fiind tendința VAA, mai ales a celor anti-MPO, de a prezenta recăderi.

Terapia de întreținere în VAA se impune deoarece poliangeitele pauciimune sunt recidivante, iar cele mai multe recidive apar în primii doi ani (PAM recade cel mai rar). Terapia de întreținere se face fie cu rituximab (RTX), fie cu azatioprină și doză mică de GC după inducerea remisiunii (Tabelele 32, 33). Durata optimă a tratamentului de întreținere nu este cunoscută, dar ar trebui să fie între 18 luni și 4 ani de la inducerea remisiunii. În caz de utilizare a RTX, corticoizii nu mai trebuie administrați.

Pacienții cu recăderi ale bolii (care amenință viața sau un organ) ar trebui să primească din nou terapie de inducție, de preferat cu Rituximab (dar se poate da și CCF cu GC, ținându-se seama de doza cumulată de CCF; >36 g s-au corelat cu frecvența mai mare a neoplaziilor). Pacienții cu recăderi ușoare (non-severe), pot beneficia de reinducție fără CCF, cu MMF și GC, însă se preferă tot rituximab.

Rezistența la tratament este foarte rară în AAV, trebuie verificată în primul rând complianța și se

TABELUL 32. Considerații privind alegerea rituximabului sau a azatioprinei în tratamentul de întreținere a VAA[20]

Se preferă RITUXIMAB	Se preferă AZATIOPRINĂ
Boala cu recăderi	IgG inițial <300 mg/dl
PR3-ANCA	Ag HBs pozitiv
Vârstnici fragili	Fără acces la Rituximab
Necesitatea de a urma un tratament fără corticoizi	Alergie/intoleranță la rituximab
Alergie/intoleranță la azatioprină	

TABELUL 33. Dozele și durata tratamentului de întreținere în VAA[20]

RITUXIMAB	AZATIOPRINĂ	MICOFENOLAT MOFETIL
1) 500 mg la momentul obținerii remisiunii complete și în lunile 6, 12, 18 SAU 2) 1 000 mg după inducerea remisiunii și în lunile 4, 8, 12 și 16 după prima administrare (schema RITAZAREM)	1,5-2 mg/kg/zi când se obține remisiunea completă timp de 1 an din acel moment, apoi se reduce cu 25 mg la fiecare 3 luni	2 000 mg/zi (în două prize) de la obținerea remisiunii complete până la 2 ani după aceasta Cele mai puține dovezi de eficiență
	Tratament de întreținere extins: 1,5-2 mg/kg/zi, timp de 18-24 de luni, apoi se scade la 1 mg/kg/zi, menținut timp de 4 ani de la diagnosticare, apoi se va reduce cu 25 mg la fiecare 3 luni. Corticosteroizii trebuie continuați în doză de 5-7,5 mg/zi, timp de 2 ani, apoi reduși cu 1 mg la fiecare două luni	

TABELUL 34. Factorii care cresc riscul de recădere în VAA[54]

Factori de bază	Factori după diagnosticare	Factori care țin de tratament
Granulomatoza cu poliangeită	Istoric de recădere	Expunere redusă la ciclofosfamidă
PR3-ANCA	Creșterea nivelului ANCA	Oprirea imunosupresiei
Afectare sistemică importantă		Oprirea corticoterapiei
Afectarea urechii, nasului, gâtului		

poate trata prin adăugarea celui de-al treilea imunosupresor la cele două folosite inițial sau prin recurgerea la plasmafereză.

Evoluție. Complicații. Prognosticul și monitorizarea bolii

Înaintea introducerii imunosupresiei, supraviețuirea pacienților cu VAA era redusă, majoritatea pacienților decedând în mai puțin de 1 an de la diagnostic prin complicații renale, pulmonare, cardiovasculare, neurologice, digestive. În prezent, supraviețuirea renală și cea generală la 5 ani este de 75%, respectiv 65%[59]. Morbiditatea și mortalitatea sunt generate atât de complicațiile bolii ca atare, inclusiv de riscul de recădere (Tabelul 34), cât și de reacțiile adverse ale imunosupresoarelor, în special cele infecțioase.

Factorii negativi de prognostic la debut sunt nivelul creatininei serice (ceea ce subliniază necesitatea diagnosticării precoce), vârsta înaintată, hemoragia alveolară, dependența de dializă. Dintre factorii negativi de prognostic histologic face parte extensia leziunilor cronice glomerulare și tubulo-interstițiale. Pacienții cu leziuni active inflamatorii (semiluni celulare, inflamație interstițială) au un prognostic mai bun, având leziuni renale ce răspund la imunosupresie. Afectarea tractului respirator și pozitivitatea pentru PR3-ANCA sunt asociate cu risc mare de recăderi. Dubla pozitivitate ANCA-anti-MBG este asociată de asemenea cu un prognostic mai prost, boala având evoluția acută mai severă, dată de prezența anti-MBG, și riscul de recădere, dat de pozitivitatea ANCA. Pacienții cu forme limitate respiratorii de GPA au un prognostic mai bun, comparativ cu cei cu forme sistemice extinse și cu afectare renală, necesitând imunosupresie mai blândă. Pacienții cu MPO-ANCA au un prognostic mai bun renal și risc mai mic de recădere, chiar dacă au tendința ca la diagnosticare să aibă leziuni cronice renale mai avansate. Mortalitatea în PR3-ANCA și riscul recăderilor sunt mai mari.

Pe perioada terapiei imunosupresoare se vor monitoriza atât efectele sistemice toxice ale imunosupresoarelor, cât și semnele clinico-biologice de afectare renală (funcția renală, sindromul inflamator, proteinuria și hematuria). Titrul anticorpilor ANCA nu reflectă întotdeauna evoluția clinică a pacienților, astfel încât tratamentul nu se va ghida după variația acestuia. Cu toate acestea, virarea de la negativ la pozitiv a titrului ANCA poate anunța recăderea și impune urmărirea mai atentă a pacientului, chiar dacă nu se va efectua și schimbarea terapiei imunosupresoare.

DE RETINUT

- VAA sunt un grup de vasculite necrozante ale vaselor mici (arteriole, capilare, venule) caracterizate de apariția în serul pacienților de anticorpi dirijați împotriva citoplasmei neutrofilelor.
- ANCA sunt implicați în patogenia bolii și au rol diagnostic.
- În pofida rolului avut în patogenia bolii, există o corelație slabă între titrul ANCA și gradul de activitate a bolii, iar VAA sunt singurele boli autoimune în care anticorpii patogenici nu sunt identificați în leziunile vasculitice (imunofluorescență pauciimună).
- Neutrofilele activate de ANCA determină leziune celulară.
- Un rol important în leziunea tisulară îl are și activarea complementului pe cale alternativă de către neutrofile.
- Din punct de vedere renal, VAA se prezintă frecvent ca sindrom nefritic rapid progresiv, mai rar ca sindrom nefritic cronic sau, excepțional, ca SN.
- Specificitatea Ac anti-PR3 sau MPO are rol nu doar diagnostic, ci și în evaluarea prognosticului și a evoluției clinice; recidivele în VAA PR3-ANCA sunt mai rare, în timp ce în MPO-ANCA sunt frecvente.
- Leziunile necrozante glomerulare determină apariția semilunilor (proliferare extracapilară).
- Diagnosticul de VAA presupune evidențierea sindromului nefritic acut cu declin rapid progresiv al funcției renale cu (frecvent) pozitivitate pentru ANCA, cu/fără manifestări sistemice și cu dovada histologică a glomerulonefritei proliferative extracapilare, cu depozite de imunoglobuline rare/absente.
- Tratamentul presupune trei faze: de inducție a remisiunii, de menținere a remisiunii și tratamentul recăderilor.
- Tratamentul standard de inducție presupune asocierea corticosteroizilor cu un agent imunosupresor, în general ciclofosfamidă sau rituximab.
- Terapia de menținere se face fie cu rituximab, fie cu azatioprină și doză mică de GC după inducția remisiunii.

GLOMERULONEFRITA CU ANTICORPI ANTI-MEMBRANĂ BAZALĂ GLOMERULARĂ

Definiție

Este o boală glomerulară rară, inclusă în categoria vasculitelor de vase mici, determinată de apariția de autoanticorpi împotriva porțiunii non-colagenice (NC) a lanțului $\alpha 3$ al colagenului de tip IV. Poate fi de-sine-stătătoare, caz în care se manifestă, adesea, ca sindrom nefritic rapid progresiv, sau în asociere cu hemoragie alveolară (sindromul Goodpasture).

Date epidemiologice

Este o boală rară cu o incidență estimată la rasa albă și asiatică de 1 la 1 milion de persoane; la afro-americani, incidența este și mai redusă. Are o distribuție bimodală, cu două vârfuri de incidență, unul în deceniul 3 de viață, cu ușoară predominanță masculină, și al doilea în deceniul 6, cu ușoară predominanță feminină[60]. Afectarea pulmonară este mai frecventă la sexul masculin și la fumători. Este cauza a 1-5% dintre toate glomerulonefritele, și a 10-20% dintre GNRP[61]. Există un subgrup de pacienți, în special bărbați de peste 60 de ani, cu dublă pozitivitate, pentru ANCA și Ac anti-MBG.

Etiopatogenie

Boala apare prin mecanism autoimun îndreptat împotriva porțiunii NC carboxil terminale a lanțului $\alpha 3$ al colagenului de tip IV, cunoscut sub numele de antigenul Goodpasture, care se află în mod fiziologic la nivelul membranei bazale glomerulare (MBG) și alveolare. Există o predispoziție genetică, fiind găsită o prevalență crescută a HLA-DR15, DRB1*03 și DRB1*04[62]. HLA-B7 este asociată cu forme mai severe de nefrită. Există teorii care sugerează existența unui trigger, cel mai frecvent infecțios, care fie expune sistemului imun epitopi în mod normal ascunși, fie presupune un mimetism antigenic[63]. Niciuna din aceste teorii nu a fost însă dovedită până în prezent. Fumul de țigară crește riscul apariției hemoragiei alveolare la pacienții care deja au anticorpi circulanți, dar nu s-a putut dovedi un rol cauzal al acestuia.

Autoanticorpii depuși la nivel renal sunt predominant IgG (IgG1). Complexele imune formate *in situ* activează cascada complementului, cu apariția infiltratului inflamator format din neutrofile și mononucleare. Limfocitele T au rol esențial în stimularea producerii de anticorpi de către limfocitele B și au rol direct în leziunea tisulară[63]. Hemoragia alveolară este rezultatul leziunii suplimentare determinate de alți factori, precum fumul de țigară, hidrocarburile volatile, hiperhidratarea, sepsisul. Riscul mai mare de afectare renală decât alveolară se datorează capacității endoteliului alveolar de a fi parțial impermeabil pentru trecerea anticorpilor circulanți și implicit pentru depunerea acestora pe membrana bazală; diverse agresiuni exogene cresc însă permeabilitatea endotelială alveolară, cu apariția hemoragiei alveolare[64]. Spre deosebire de plămân, MBG este mai accesibilă pentru acești autoanticorpi, ca urmare a existenței endoteliului fenestrat.

Tabloul clinic

Între 50 și 70% dintre pacienți se prezintă cu GNRP și simptomatologie acută de hemoragie alveolară. Nu există elemente clinice care să diferențieze boala cu anticorpi anti-MBG de alte GNRP sau sindroame reno-pulmonare. Afectarea pulmonară este mai frecventă și mai severă la pacienții tineri, în timp ce aceia de peste 50 de ani au frecvent doar afectare renală. Implicarea pulmonară constă în hemoptizie, care poate să amenințe viața sau să fie discretă, pusă în evidență doar la o căutare clinică foarte atentă, ori doar în urma investigațiilor – anemie severă, modificări imagistice. Pot asocia semne pulmonare, ca raluri subcrepitante și crepitante, cianoză, polipnee. Purpura poate fi prezentă în cazul dublei pozitivități și pentru ANCA. Pacienții pot asocia paloare, oligurie, urină hematurică sau închisă la culoare (brun-roșcată), pot avea edeme sau hipertensiune în caz de hiperhidratare. Din cauza edemului renal, pot prezenta dureri lombare surde prin distensia capsulei renale.

Investigații paraclinice

Bolnavii asociază frecvent declinul rapid progresiv al funcției renale. Sumarul de urină arată sindrom nefritic cu proteinurie în general minimă, hematurie cu hematii dismorfe și cilindri hematici. Imagistic, rinichii sunt normali sau măriți (din cauza edemului renal).

Pacienții cu hemoragie alveolară asociază anemie adeseori severă, uneori cu componentă feriprivă; coeficientul de transfer alveolo-capilar este crescut (din cauza legării oxigenului de hematiile intraalveolare), iar examenul de spută relevă prezența de macrofage încărcate cu hemosiderină. Complementul seric este normal, sindromul inflamator este important. Radiografia pulmonară și, de elecție, tomografia computerizată de înaltă rezoluție, arată infiltrate intraalveolare localizate predominant perihilar și bazal bilateral.

În fața GNRP sau a sindromului reno-pulmonar, testarea serologică de tip ELISA pentru anti-MBG trebuie făcută fără întârziere, cu folosirea ca antigen-țintă a domeniului NC1 a lanțului $\alpha3$ al colagenului de tip 4. În plus, titrul anticorpilor se monitorizează pe toată durata terapiei bolii. Acest titru se corelează în general cu severitatea nefritei la momentul diagnosticării.

O treime dintre pacienți pot asocia și pozitivitate pentru ANCA care, în 75% din cazuri, au specificitate MPO-ANCA. În acest caz, evoluția episodului acut este asemănătoare pacienților cu Ac anti-MBG, dar boala are tendința să recadă, similar VAA.

În cazul suspiciunii de boală cu Ac anti-MBG, biopsia renală trebuie făcută rapid, ideal în primele 24 de ore de la prezentare. Dacă acest lucru nu este posibil și serologia confirmă diagnosticul, tratamentul trebuie început fără întârziere, mai ales dacă pacientul asociază hemoragie alveolară. Aspectul în MO este de GNRP cu prezență de semiluni care, tipic, spre deosebire de VAA, au toate aceeași vârstă. În funcție de momentul surprinderii leziunii, semilunele pot fi celulare, fibro-celulare sau fibroase, iar pacienții pot asocia grade variabile de scleroză glomerulară, atrofie tubulară și fibroză interstițială. Gradul extensiei proliferării extracapilare și a leziunilor cronice tubulare se corelează cu prognosticul și oferă astfel indicii în ceea ce privește eventualitatea de a nu trata pacientul. În funcție de severitatea leziunilor, pacienții pot prezenta și rupturi ale capsulei Bowman, alături de infiltrat inflamator intens glomerular și periglomerular. Patognomonică este imunofixarea liniară de-a lungul MBG cu IgG, ceea ce stabilește diagnosticul. Alături de IgG, pacienții pot asocia și depunerea liniară de C3. ME arată rupturile MBG și absența depozitelor electronodense.

Se preferă biopsia renală în locul celei pulmonare, care are un grad mai mare de invazivitate și o imunofixare dificilă a țesutului pulmonar. Deși PBR este standardul de aur pentru diagnostic, ea nu este necesară în această afecțiune în mod obligatoriu pentru începerea tratamentului, biopsia oferind, în acest caz, mai degrabă informații prognostice.

TABELUL 35. Cauzele neimunologice ale sindromului reno-pulmonar[64]

Cu edem pulmonar
- Leziunea acută a rinichiului cu hipervolemie
- Insuficiența cardiacă severă (sindrom cardio-renal)

Cauze infecțioase
- Leptospiroză
- Hantaviroză
- Legioneloză
- Infecții oportuniste

Diverse
- Insuficiența multiplă de organ
- Tromboză de venă renală cu embolie pulmonară

TABELUL 36. Cauzele imunologice ale sindromului reno-pulmonar[64]

Vasculite asociate ANCA
Lupus
Vasculită reumatoidă
Vasculită cu IgA
Vasculită crioglobulinemică
Sclerodermie
Sindrom antifosfolipidic catastrofal

Diagnosticul pozitiv

Testarea serologică pentru anticorpii anti-MBG în asociere, pe cât posibil, cu biopsia renală cu imunofluorescență directă din țesutul renal, la un pacient cu sindrom nefritic rapid progresiv sau sindrom reno-pulmonar, stabilește diagnosticul de certitudine.

Diagnosticul diferențial

Se face cu alte afecțiuni care determină insuficiență renală și respiratorie, respectiv sindrom reno-pulmonar (Tabelele 35, 36).

Tratament

Este o urgență nefrologică. La pacienții care asociază hemoragie alveolară trebuie început în 24 de ore, fără a se aștepta rezultatul biopsiei renale și indiferent de gradul afectării renale, altfel decesul este iminent, prin insuficiență respiratorie. Sunt numeroase studii care sugerează că dependența de dializă de la diagnosticare și prezența de semiluni în 80-100% din glomeruli sunt asociate cu șanse foarte mici de recuperare a funcției renale (sub 8%), astfel încât, în general, la acești pacienți se recomandă terapie imunosupresoare, doar dacă asociază și hemoragie alveolară. Este necesară adesea terapia de susținere renală prin hemodializă și pulmonară prin oxigenoterapie, mergând până la intubare cu ventilație mecanică și terapie de tip ECMO (oxigenare prin membrană extracorporală).

Tratamentul standard în sindromul Goodpasture constă în îndepărtarea rapidă a anticorpilor patogeni din circulație prin plasmafereză, în asociere cu imunosupresia cu ciclofosfamidă și corticosteroizi (aceștia având și puternic efect antiinflamator) (Tabelul 37). Răspunsul pulmonar la acest tratament este rapid, simptomele ameliorându-se în 24-48 de ore. Trebuie depuse eforturi pentru a limita riscul hemoragiei alveolare, ceea ce presupune întreruperea imediată a fumatului, tratarea promptă a infecțiilor, evitarea expunerii la volume mari de oxigen, corecția hipervolemiei.

Deoarece boala recade doar excepțional, nu este necesară terapia de întreținere a remisiunii la sfârșitul celor 6 luni de terapie imunosupresoare. Excepția este reprezentată de pacienții cu dublă pozitivitate, a Ac anti-MBG și ANCA, care necesită terapie de întreținere similar VAA. Transplantul renal se poate efectua în condiții de siguranță la 12 luni de la dispariția anticorpilor anti-MBG.

Clasificarea bolii

Sindromul Goodpasture definește asocierea dintre GNRP și hemoragia alveolară (sindrom reno-pulmonar) și este determinat de prezența anticorpilor anti-MBG.

Boala Goodpasture definește GNRP determinată de anticorpii anti-MBG, cu sau fără hemoragie alveolară.

Evoluție. Complicații. Prognosticul și monitorizarea bolii

În era pre-imunosupresie, prognosticul era infaust, majoritatea pacienților decedând în decurs de câteva zile. În prezent, riscul de deces este dat de severitatea afectării pulmonare, urmată de complicațiile infecțioase.

Boala este de tip „atacă și fugi", după puseul acut anticorpii dispar spontan în decurs de 1-2 ani, iar recăderile sunt extrem de rare[64,65]. Acest lucru explică inutilitatea terapiei de menținere a remisiunii, comparativ cu VAA. Scopul imunosupresiei este de a grăbi dispariția anticorpilor și, astfel, de a ajuta la recuperarea mai rapidă a leziunilor tisulare, iar atunci când este cazul, de a grăbi accesul la transplant renal.

Efectul pozitiv al terapiei asupra bolii renale se va urmări prin nivelul creatininei serice. În ceea ce privește afectarea pulmonară, se vor monitoriza hemoptizia, hemograma, modificările radiografiei toracice și valoarea DLCO (considerat markerul cel mai sensibil de hemoragie alveolară)[64]. Supresia sintezei de anticorpi anti-MBG se urmărește prin monitorizarea titrului în timpul, dar mai ales după terminarea plasmaferezelor planificate.

TABELUL 37. Tratamentul sindromului Goodpasture[20]

Tratament	Doza	Durata
Plasmafereză	40-50 ml/kg greutate ideală, zilnic Se va adăuga plasmă la sfârșitul plasmaferezei la pacienții cu hemoragie alveolară, biopsie renală sau intervenții chirurgicale	Până când Ac anti-MBG nu mai sunt detectabili, în general 14 zile
Ciclofosfamidă	2-3 mg/kg/zi oral (se reduce la 2 mg/kg la pacienții peste 55 de ani) Se va reduce/întrerupe în caz de leucopenie În caz de intoleranță/lipsă de răspuns se va încerca micofenolat mofetil sau rituximab, dar experiența este limitată	3 luni
Glucocorticizi	Metilprednisolon 1 g/zi, 3 zile consecutive, apoi Prednison 1 mg/kg/zi oral Se reduce la 20 mg/zi în 6 săptămâni	6 luni

Legenda: MBG, membrana bazală glomerulară

DE REȚINUT

- Boala cu Ac anti-MBG este o afecțiune autoimună rară, caracterizată de apariția de autoanticorpi îndreptați împotriva unor epitopi antigenici specifici, aflați la nivelul colagenului din membranele bazale glomerulară și alveolară.
- Se manifestă tipic ca leziune acută a rinichiului prin glomerulonefrită rapid progresivă, cu apariția de leziuni necrozante glomerulare, ce au drept consecință formarea de semiluni.
- Boala se poate manifesta doar cu afectare glomerulară, dar, frecvent, asociază hemoragie alveolară potențial letală (sindromul Goodpasture).
- În fața GNRP sau a sindromului reno-pulmonar, testarea serologică de tip ELISA pentru anti-MBG trebuie făcută fără întârziere, cu folosirea ca antigen-țintă a domeniului NC1 a lanțului $\alpha3$ al colagenului de tip IV.
- Dacă serologia confirmă diagnosticul, tratamentul trebuie început fără întârziere, în primele 24 de ore de la prezentare, mai ales dacă pacientul asociază hemoragie alveolară.
- Patognomonică la biopsia renală este imunofixarea liniară de-a lungul MBG cu IgG, ceea ce stabilește diagnosticul. Deși reprezintă standardul de aur pentru diagnostic, PBR nu este necesară în această afecțiune în mod obligatoriu pentru începerea tratamentului, biopsia oferind în acest caz mai degrabă informații prognostice.
- Boala este o urgență nefrologică. La pacienții care asociază hemoragie alveolară, tratamentul trebuie început în 24 de ore, fără a se aștepta rezultatul biopsiei renale și indiferent de gradul afectării renale, altfel, decesul este iminent, prin insuficiență respiratorie.
- Tratamentul standard în sindromul Goodpasture constă în îndepărtarea rapidă a anticorpilor patogeni din circulație prin plasmafereză, în asociere cu imunosupresia cu ciclofosfamidă și corticosteroizi.
- Deoarece boala recade doar excepțional, nu este necesară terapia de menținere a remisiunii la sfârșitul celor 6 luni de terapie imunosupresoare.
- Transplantul renal se poate efectua în condiții de siguranță la 12 luni de la dispariția anticorpilor anti-MBG.

Bibliografie

1. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease. Clinical presentations. În Floege J, Tonelli M, Johnson RJ., Feehally J [ed.]. Comprehensive Clinical Nephrology. Ed. 6, Philadelphia, *Elsevier*, 2019, pp 184-198.
2. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(3):536-545.
3. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;81(2):190-195.
4. Jennette JC, Falk RJ. Glomerular clinicopathologic syndromes. În National Kidney Foundation [ed.] Weiner DE, Bomback AS, Perazella MA, Tonelli M Gilbert SJ. Primer on Kidney Diseases. Ed. 7. Philadelphia, Elsevier, 2018, pp. 162-174.

5. Nast CC. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(2):68-75.
6. Rodríguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int.* 2007;71(11):1094-1104.
7. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int.* 2013;83(5):792-803.
8. Provenzano LF, Herlitz L. Infection-related glomerulonephritis. În National Kidney Foundation. [ed.] Weiner DE, Bomback AS, Perazella MA, Tonelli M Gilbert SJ. Primer on Kidney Diseases. Ed. 7. Philadelphia, Elsevier, 2018, pp. 220-234.
9. Wang SY, Bu R, Zhang Q, et al. Clinical, pathological, and prognostic characteristics of glomerulonephritis related to staphylococcal Infection. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e3386.
10. Nast CC, Rodriguez-Iturbe B. Glomerular diseases associated with infection. În Floege J, Tonelli M, Johnson RJ Feehally J. Comprehensive Clinical Nehrology. Ed. 6. Philadelphia, Elsevier, 2019, pp. 664-678.
11. Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(5):259-269.
12. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(2):332-345.
13. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1981;98(4):561-564.
14. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12):2299-2308.
15. Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, et al. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(12):768-776.
16. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974;2(880):556–560.
17. Yang T, Nast CC, Vo A, Jordan SC. Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(1):377-380.
18. Garin EH, Mu W, Arthur JM, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2010;78(3):296-302.
19. Garin EH, Reiser J, Cara-Fuentes G, et al. Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):469–477.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases WorkGroup. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100(4S):S1-S276.
21. Kida H, Iida H, Dohi K, et al. Period of freedom from relapse as an indication of cure in minimal change nephrotic syndrome in adults. *Nephron.* 1977;19(3):153-7.
22. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* .2015;11(2):76-87.
23. Appel GB, D'Agati V. Primary and secondary (non-genetic) causes of focal and segmental glomerulosclerosis. În Tonelli M, Johnson RJ Feehally J Floege J. Comprehensive clinical nephrology. Philadelphia, Elsevier, 2019, pp. 219-231.
24. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, et al. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3050-4.
25. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.*2 013;8(3):399-406.
26. Kuppe C, Gröne HJ, Ostendorf T, et al. Common histological patterns in glomerular epithelial cells in secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2015;88(5):990-8.
27. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):502-517.
28. Stokes MB, D'Agati VD. Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance. *Adv Chronic Kidney Dis* .2014;21(5):400-407.
29. Albaqumi M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(10):2854-63.
30. Kopp JB, Rosenberg AZ, Schnaper HW. Focal segmental glomerulosclerosis. [book auth.] National Kidney Fundation. În Weiner DE, Bomback AS, Perazella MA, Tonelli M Gilbert SJ. *Primer on kidney diseases.* Ed. 7, Philadelphia, *Elsevier*, 2018, 181-187.
31. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC and Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1061-8.
32. Chadban SJ, Wyld M. Recurrent disease in kidney transplantation. [ed.] Johnson RJ, Feehally J, Floege J Tonelli M. Comprehensive clinical nephrology. Ed. 6, Philadelphia, Elsevier, 2019, pp. 1236-1246.

33. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):414-430.

34. Yeo SC, Barratt J. Immunoglobulin A nephropathy and related disorders. [book auth.] National Kidney Foundation. [ed.] Weiner DE, Bomback AS, Perazella MA, Tonelli M Scott GJ. Primer on kidney diseases. Philadelphia, Elsevier, 2018, pp. 198-206.

35. Feehally J, Floege J. Immunoglobulin A nephropathy and IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). În Floege J, Tonelli M, Johnson RJ Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. Ed. 6, Philadelphia, Elsevier, 2019, pp. 270-280.

36. Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: ajourney from bench to bedside. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):138-147.

37. Salant DJ, Cattran DC. Membranous nephropathy. În Tonelli M, Johnson RJ, Feehally J Floege J. Comprehensive Clinical Nephrology. Ed. 6. Philadelphia, Elsevier, 2019, pp. 240-253.

38. Cattran DC, De Vriese AS, Fervenza FC. Membranous nephropathy. În National Kidney Foundation. În Weiner DE, Bomback AS, Perazella MA, Tonelli M Gilbert SJ. Primer on kidney diseases. 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2018, pp. 188-197.

39. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21.

40. Meyer-Schwesinger C, Lambeau G, Stahl RA. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1074-5.

41. Cattran DC, Reich HN. Membranous glomerulonephritis: overview. În Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G Turner N Lameire N. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Ed. 4. Oxford University Press, 2016, pp. 537-538.

42. Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):69.

43. Kattah A, Ayalon R, Beck LH Jr, et al. Anti-phospholipase A_2 receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1349-59.

44. Cattran DC, Kim ED, Reich H, Hladunewich M, Kim SJ and Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(3):995-1003.

45. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JF. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(6):066–1073.

46. Alexander MP, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis, adult. În Herlitz LC, Lerma EV, Hogan JJ Trachtman H. *Glomerulonephritis.* Springer, 2019, pp. 403-420.

47. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis and cryoglobulinemic glomerulonephritis. În Floege J, Tonelli M, Johnson RJ Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. Ed. 6. Philadelphia, Elsevier, 2019, pp. 254-262.

48. Alexander MP, Fervenza FC, De Vriese AS, et al. C3 glomerulonephritis and autoimmune disease: more than a fortuitous association? *J Nephrol.* 2016;29(2):203-209.

49. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(2):127-137.

50. Gale DP, Cook T. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. În Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G Turner N. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Ed. 4. Oxford University Press, 2016, pp. 641-648.

51. Chadban SJ, Wyld M. Recurrent disease in kidney transplantation. În Floege J, Tonelli M, Johnson RJ Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. Ed. 6. Philadelphia, Elsevier, 2019, pp. 1236-1246.

52. Cao Y, Schmitz JL, Yang J, et al. DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1161-7.

53. Scott DGI, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):607-610.

54. Jennette JC, Falk RJ. Renal and systemic vasculitis. În Tonelli M, Johnson RJ Feehally J Floege J. . Ed. 6. Philadelphia, Elsevier, 2019, pp 290-305.

55. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):225-31.

56. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P and ADVOCATE StudyGroup. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.

57. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-692.

58. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-36.

59. Tan JA, Dehghan N, Chen W, et al. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1566-1574.

60. Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, et al. Spatial and temporal clustering of anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1392-9.

61. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;83(3):503-10.

62. Peto P, Salama AD. Update on antiglomerular basement membrane disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):32-7.

63. Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Clinical features and outcomes of anti-glomerular basement membrane disease in older patients. *Am J Kidney Dism.* 2011;57(4):575-82.

64. Phelps RG, Turner AN. Anti–glomerular basement membrane disease and Goodpasture disease. În Tonelli M, Johnson RJ Feehally J Floege J. Comprehensive clinical nephrology. Ed. 6. Philadelphia, Elsevier, 2019, pp. 281-289.

65. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet.* 2022;399(10335):1646-1663.

Lista de abrevieri

SN – sindrom nefrotic
EnaC – canalele de sodiu sensibile la amiloridă
LDL – lipoproteine cu greutate moleculară mică
VLDL – lipoproteine cu greutate moleculară foarte mică
Apo A – apolipoproteina A
IECA – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
ARB – antagoniștii receptorului de angiotensină
BCR – boala cronică de rinichi
SGLT2 – cotransportorul 2 de sodiu-glucoză
VHB – virusul hepatitei B
VHC – virusul hepatitei C
HIV – virusul imunodeficienței umane
GNMP – glomerulonefrită membrano-proliferativă
IgAN – nefropatia cu imunoglobulina A
IgA – imunoglobulina A
NM – nefropatia membranoasă
NGLM – nefropatia glomerulară cu leziuni minime
GNADPS – glomerulonefrita acută difuză postreptococică
ANCA – anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor
MBG – membrana bazală glomerulară
RFG – rata de filtare glomerulară
GNRP – glomerulonefrita rapid progresivă
CB – capsula Bowman
GMN – glomerulonefrită
GNAI – glomerulonefrite asociate infecțiilor
CI – complexe imune
PDF – produși de degradare a fibrinei
LAR /IAR – leziune (injurie) acută a rinichiului
HTA – hipertensiune arterială
PCR – proteina C reactivă
TB – tuberculoză
i.v. – intravenos
CFH – factorul H al complementului
CFI – factorul I al complementului
CFB – factorul B al complementului
SHUa – sindromul hemolitic uremic atipic
PTT – purpura trombotică trombocitopenică
C3Nef – factorul C3 nefritigen
BDD – boala depozitelor dense
IF – imunofluorescență
MO – microscopie optică
ME – microscopie electronică
VAA – vasculite asociate ANCA
NC – non-colagenic
MPO-ANCA – anticorpi anti-mieloperoxidază
PR3-ANCA – anticorpi anti-proteinaza 3
ECMO – oxigenare prin membrană extracorporală
GSFS – glomeruloscleroza focală și segmentară
SRAA – sistemul renină-angiotensină-aldosteron
PBR – biopsie renală
APOL1 – apolipoproteina 1
IS – imunosupresie
GC – glucocorticoizi
ICN – inhibitori de calcineurină
PLA2R – receptorul de tip M al fosfolipazei A2
THSD7A – *thrombospondin type 1 domain–containing 7A*
IRM – imagistică prin rezonanță magnetică
CT – tomografie computerizată
PET-CT – tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
GPA – granulomatoză cu poliangeită
PAM – poliangeita microscopică
LES – lupus eritematos sistemic
LDH – lactat dehidrogenaza
CCF – ciclofosfamidă
MMF – micofenolat mofetil
RTX – rituximab

Capitolul 28
Sindromul nefrotic

Laura Gîrdan, Laurenţiu Nedelcu

Definiţie. Clasificare

Sindromul nefrotic este definit de asocierea proteinuriei >3,5 g/zi cu hipoalbuminemie (<3,5 g/dl), având ca substrat alterarea barierei de filtrare glomerulară. Pentada clasică după care a fost definit sindromul nefrotic este reprezentată de asocierea proteinuriei >3,5 g/zi cu hipoalbuminemie, edeme, dislipidemie şi lipidurie, însă elementele esenţiale pentru diagnostic sunt reprezentate de asocierea proteinuriei de rang nefrotic cu hipoalbuminemia.

Conceptul de *sindrom nefrotic* cuprinde, alături de prezenţa edemelor, creşterea riscului de infecţie, tromboze, dislipidemie, însă aceste consecinţe clinice nu intră în criteriile de diagnostic.

Proteinuriile peste 3,5 g/24 de ore, neînsoţite de hipoalbuminemie, nu reprezintă sindrom nefrotic; ele se definesc ca proteinurii de rang nefrotic şi sunt produse fie de pierderea populaţiei de nefroni, cu hiperfiltrare în nefronii restanţi, fie prin supraîncărcare (prin eliminare excesivă de proteine, cel mai frecvent paraproteine), fie asociate unor leziuni structurale glomerulare diverse.

Nivelul proteinuriei de la care se instalează hipoalbuminemia are variaţii interindividuale, uneori valori ale proteinuriei mult peste 3,5 g/24 de ore determină hipoalbuminemie. Pe de altă parte, proteinuria poate scădea în momentul în care hipoproteinemia devine severă sau când scade filtratul glomerular.

Sintagma **sindrom nefrotic primitiv** este utilizată atunci când afecţiunea interesează izolat rinichiul, având ca substrat nefropatii glomerulare primitive – nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NGLM), glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS), nefropatia membranoasă (NM), mai rar glomerulonefrita membrano-proliferativă idiopatică (NGMP) şi, în mod excepţional, nefropatia cu IgA (NIgA).

Sindromul nefrotic secundar apare secundar unor patologii extrarenale şi are ca substrat nefropatia diabetică, colagenoze – lupusul eritematos sistemic (LES), poliartrita reumatoidă (PR), amiloidoza, NGMP secundare (infecţii – inclusiv cea cu virusul hepatitei C, gamapatii monoclonale), nefropatii vasculare, boli heredo-familiale.

Sintagma **sindrom nefrotic idiopatic** este utilizată pentru a desemna sindromul nefrotic sever, apărut în cadrul nefropatiei cu leziuni glomerulare minime sau al glomerulosclerozei focale şi segmentare primitive, însă utilizarea trebuie să fie restrictivă, putând genera confuzii (primitiv – idiopatic).

Asocierea hematuriei, a hipertensiunii arteriale şi/sau scăderea filtratului glomerular poartă denumirea de sindrom nefrotic „impur" (în lipsa acestei asocieri – sindrom nefrotic „pur") sau asociere sindrom nefrotic-sindrom nefritic[1-6].

Date epidemiologice

Sindromul nefrotic are o incidenţă de 3 la 100 000 şi este diagnosticat preponderent la populaţia masculină, cu raportul B/F de 2:1. În cazul lupusului eritematos sistemic, raportul este inversat.

Sindromul nefrotic primitiv este mai frecvent decât cel secundar, atât la populaţia pediatrică, cât şi la adulţi. Există variaţii ale substratului etiologic, în funcţie de vârstă şi etnie. Astfel, la populaţia pediatrică, cele mai frecvente cauze sunt nefropatia cu leziuni minime şi glomeruloscleroza focală şi segmentară. La adultul tânăr predomină nefropatia membranoasă şi cea cu leziuni minime, la populaţia caucaziană, iar glomeruloscleroza focală şi segmentară, urmată de nefropatia membranoasă, la populaţia afro-americană. La adultul de vârstă medie şi vârstnic predomină nefropatia membranoasă şi nefropatia cu leziuni minime, la populaţia caucaziană, şi glomeruloscleroza focală şi segmentară şi nefropatia membranoasă, la populaţia afro-americană.

Diabetul zaharat reprezintă cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic secundar la adult, urmat de lupusul eritematos sistemic. Amiloidoza şi paraproteinemiile, precum şi neoplaziile, atât solide, cât şi hematologice (asociate de obicei cu NM sau cu NGLM), predomină la vârstnici[3,9].

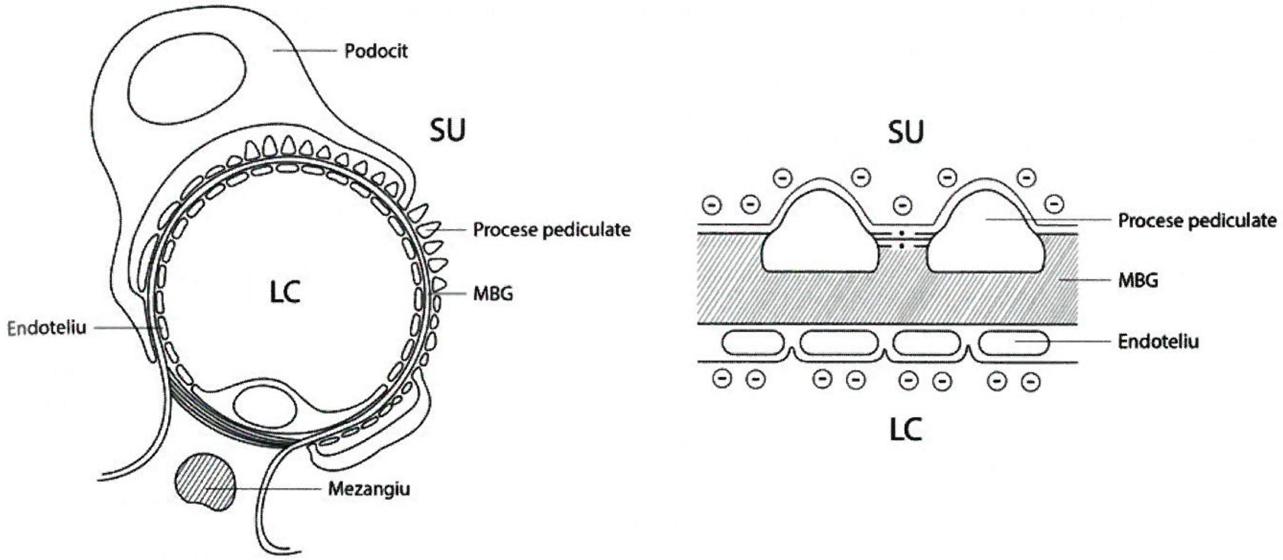


FIGURA 1. Structura barierei de filtrare glomerulară
LC, lumenul capilar; SU, spațiul urinar

Etiopatogenie

Substratul sindromului nefrotic este reprezentat de alterarea barierei de filtrare glomerulară. Peretele capilar glomerular este alcătuit din celule endoteliale, membrana bazală glomerulară, podocite și procese pediculate.

Celulele endoteliale au fenestrații relativ mari (50-100 nm), ce împiedică trecerea elementelor figurate, însă permit pasajul macromoleculelor. Membrana endoluminală a celulelor endoteliale este acoperită de glicoproteine polianionice (incluzând podocalixina), iar fenestrațiile, de sialoproteine (și acestea încărcate electronegativ), ce împiedică trecerea macromoleculelor. Astfel se explică utilitatea albuminuriei ca marker de difuncție endotelială (hipertensiune arterială, diabet zaharat, preeclampsie, tratament cu anticorpi monoclonali anti-VEGF).

Membrana bazală glomerulară (MBG) este o matrice acelulară secretată de podocite, constituită din colagen de tip IV, proteoglicani și laminină. Colagenul de tip IV nu contribuie semnificativ la realizarea selectivității electrice, ceea ce explică proteinuria, inițial redusă din sindromul Alport.

Stratul podocitar (epiteliul visceral al capsulei Bowman) acoperă membrana bazală glomerulară, fiind în contact cu spațiul urinar (SU). Podocitele sunt celule înalt specializate, diferențiate terminal, fără posibilitate de diviziune, alcătuite dintr-un corp celular din care pornesc procese pediculate majore, care se succed progresiv până la pedicele. Pedicelele au dispoziție interdigitată și acoperă în întregime suprafața ansei capilare, între pedicelele adiacente existând fante de mici dimensiuni (30-40 nm), acoperite de diafragma de filtrare (joncțiune intercelulară de tip *zonula adherens* modificată), care este o membrană poroasă proteinacee. Atât membrana luminală podocitară, cât și diafragma de filtrare sunt acoperite de sialoglicoproteine electronegative (podocalixină, podoendină). Între podocite și membrana bazală glomerulară se găsește spațiul subpodocitar, ancorarea realizându-se doar la nivelul proceselor pediculate, prin proteine transmembranare care ancorează citoscheletul de MBG, ceea ce explică vulnerabilitatea crescută (leziuni diverse, senescență → pierdere urinară de podocite).

Procesul de filtrare glomerulară are loc la nivelul fenestrațiilor endoteliale, MBG și diafragmelor de filtrare. Aceste componente sunt permeabile pentru apă și ioni. Pentru macromolecule, funcția de barieră se regăsește în selectivitatea de dimensiune, formă (moleculele filamentoase trec mai ușor) și încărcare electrică – macromoleculele polianionice sunt respinse de sialoproteinele ce învelesc endoteliul, precum și de proteoglicanii din MBG. Selectivitatea dimensiunii este realizată în principal la nivelul diafragmei de filtrare – macromoleculele izoelectrice cu diametrul sub 1,8 nm nu sunt restricționate, iar cele cu diametrul >4 nm sunt total restricționate. Albumina are diametrul de 3,8 nm și, dacă nu ar avea încărcare electrică, ar putea trece filtrul glomerular; însă, fiind electronegativă, prezintă restricție de sarcină și este respinsă de electronegativitatea învelișurilor barierei de filtrare.

Trăsătura comună a diferitelor tipuri de leziuni glomerulare care au ca substrat clinic sindromul nefrotic este ștergerea difuză a proceselor pediculate, prin reorganizarea filamentelor de actină, cu pierderea funcției de barieră. Aceasta poate fi unica leziune histologică în NGLM. În evoluție, au loc apoptoza, necroza și detașarea podocitelor, cu denudarea membranei bazale glomerulare. Podocitele nu au capacitate de proliferare, însă se pot diferenția. Celulele

TABELUL 1. Mecanismele etiopatogenice în nefropatiile glomerulare ce asociază sindrom nefrotic

Mutații genetice	Sindromul nefrotic finlandez (gena nefrinei) Sindromul nefrotic corticorezistent (gena podocinei) GSFS cu transmitere AD (genele α-actininei-4, TRPC6) Sindromul unghie-rotulă (gena LMX1B) Sindroamele Denys-Drash, Frasier (gena WT1) Amiloidozele sistemice familiale (Apo-AI, Apo-AII, fibrinogen Aα, lizozim) Glomerulonefrita cu C3, BDD (deficit genetic de factori inhibitori ai căii alternative a complementului) Sindromul Alport (genele COL4A3, COL4A4, COL4A5; sindromul nefrotic în stadii avansate) Boala Fabry (gena α-galactozidazei A; rar sindromul nefrotic)	**Ștergerea proceselor pediculate** ↓ **Podocitopatie cu numărul de podocite conservat** ↓ **Detașare, apoptoză** ↓ **Podocitopatie cu numărul de podocite redus** ↓ **Dediferențiere, proliferare** ↓ **Scleroză glomerulară** ↓ **Colaps capilar**
Imunologice	NM – Ac anti-PLA2R, Ac anti-THSD7A NIgA – IgA polimerice, cu deficit de glicozilare, Ac anti-IgA de tip IgG (rar asociere cu sindromul nefrotic) LES – ANA, Ac anti-ADNdc, Ac anti-Sm etc. GNMP – Ac anti-C4-convertază (factorul nefritic C4) Glomerulonefrita C3, DDD – Ac anti-C3 convertază (factor nefritic C3)	
Limfokine	NGLM – IL13; GSFS – CLC-1, suPAR	
Metabolice	Diabetul zaharat	
Stres mecanic	↓ numărului de nefroni → hiperfiltrare în nefronii restanți	
Infecții	Bacteriene: endocardita infecțioasă, nefrita de șunt, abcese viscerale, tuberculoză, sifilis etc. Virale (VHB, VHC, HIV) Parazitare (malarie, schistosomiază, filariază)	
Medicamente, toxice	AINS Interferon Bifosfonați Săruri de aur D-penicilamina Heroina Insecticide	

BDD, boala depozitelor dense (en. *dense deposit disease* – DDD); PLA2R, receptor de fosfolipază A2; THSD7A, *anti-thrombospondin type 1 domain-containing 7A*; CLC-1, *cardiotrophin-like cytokine 1*; suPAR, *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*; VHB, virusul hepatitei B; VHC, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane.

epiteliului parietal al capsulei Bowman pot migra către ansa capilară denudată și pot dobândi un fenotip asemănător cu cel al podocitelor, cu inițierea glomerulosclerozei, prin formarea de sinechii cu capsula Bowman. Fenotipul rezultat poate să fie aberant și să determine sinteza excesivă de matrice, ducând la scleroză mezangială și colapsul ansei capilare. Mecanismele etiopatogenice în nefropatiile glomerulare ce asociază sindrom nefrotic sunt reprezentate în Tabelul 1[2-17].

Tabloul clinic

În sindromul nefrotic, manifestările clinice apar ca urmare a dezechilibrelor generate de pierderea urinară de proteine și creșterea reactivă a sintezei proteice hepatice.

Manifestări generale

Pacienții cu sindrom nefrotic sever pot prezenta fatigabilitate, anorexie, greață, diaree (edem intestinal, enteropatie exsudativă). În contextul hipoalbuminemiei pot fi întâlnite benzi albe, transversale la nivelul unghiei, denumite liniile Muehrcke (dispar la presiune și au localizare constantă la nivelul unghiei), iar episoadele de hipoalbuminemie severă tranzitorie pot determina apariția liniilor Aldrich-Mees (nu dispar la presiune și cresc odată cu unghia – *leuconichia striată*). Proteinuria masivă poate determina inconstant aspectul spumos al urinei. Proteinuria, alături de pierderea proteinelor pe cale digestivă, precum și hipercatabolismul albuminei (determinat de catabolismul tubular al proteinelor filtrate) duc la pierdere de masă musculară, ce poate ajunge la 10-20% și devine evidentă după tratamentul edemelor. În cazul edemelor unilaterale ale membrelor trebuie ridicată suspiciunea unei tromboze venoase profunde. Stigmatele hiperlipemiei (xantoame, xantelasme) se pot instala brusc. Edemele masive pot determina apariția vergeturilor și a leziunilor cutanate, cu riscul dezvoltării complicațiilor infecțioase, de tipul celulitei. În cazul instalării anasarcăi, este posibil să apară dispnee prin revărsat pleural, mărire de volum a abdomenului prin lichid de ascită, cu riscul peritonitei bacteriene spontane (în special la copii)$^{2-5}$.

Edemul nefrotic

Edemul reprezintă cea mai frecventă formă de prezentare a sindromului nefrotic, cu următoarele caracteristici: instalare graduală, gravitațional, simetric, moale, lasă godeu, generalizat (până la anasarcă). Inițial, este evidențiat ca edem palpebral matinal și edem al gleznelor, la finalul zilei, cu tendința la generalizare pe măsura acumulării fluidului. La copil și adultul tânăr, efectul gravitațional este mai puțin evident – edemele palpebrale și ascita pot să preceadă edemele declive.

Patogenia edemului nefrotic este incomplet elucidată, rezultând din retenția primitivă sau secundară de sodiu.

Retenția primitivă de sodiu – mecanismul „overfill"

- Alături de reducerea presiunii oncotice plasmatice în contextul hipoalbuminemiei, care determină transvazarea către spațiul interstițial, cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron → retenție de apă și sodiu, este un alt mecanism implicat;
- În cadrul acestuia, reabsorbția crescută a sodiului este atribuită activării canalului de sodiu sensibil la amiloridă din tubul colector (ENaC) de către proteinazele filtrate în exces; rolul principal este atribuit plasminei, rezultată din activarea plasminogenului filtrat în exces în contextul proteinuriei, sub acțiunea urokinazei tubulare. De altfel, acest mecanism explică (alături de reducerea filtratului glomerular) formarea edemelor și în cadrul sindromului nefritic (asociat cu proteinurie semnificativă, însă nu și cu hipoalbuminemie). Rezultă retenția de sodiu și apă, clinic prezentându-se cu tensiune arterială normală sau crescută, edeme, hipoalbuminemie moderat scăzută (2-2,5 g/dl), funcție renală normală. Un mecanism suplimentar este reprezentat de creșterea permeabilității capilare pentru albumină, cu creșterea presiunii coloidale interstițiale și edem secundar;
- Majoritatea pacienților se încadrează în acest tablou clinic;
- Tratamentul constă în administrarea de diuretice.

Retenția secundară de sodiu – mecanismul „underfill"

- Proteinuria masivă determină hipoproteinemie, cu scăderea presiunii oncotice a plasmei, rezultând transsudare din sectorul intravascular către cel interstițial. Hipovolemia rezultată determină hipoperfuzie renală, cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și secreție crescută de hormon antidiuretic, cu retenția secundară de sodiu și apă, ceea ce duce la scăderea și mai mare a presiunii oncotice, cu agravarea edemelor;
- Clinic, acest mecanism este caracterizat de hipovolemie și se manifestă prin hipotensiune arterială, edeme, hipoalbuminemie severă (uneori <1 g/dl), injurie acută de rinichi prin hipoperfuzie renală, oligurie;
- Tratamentul constă în administrarea de albumină, diureticele putând precipita/agrava retenția azotată^{9,18}.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul sindromului nefrotic presupune, conform definiției, asocierea proteinuriei >3,5 g/zi cu hipoalbuminemie <3,5 g/dl, iar diagnosticul etiologic presupune investigații paraclinice suplimentare și biopsie renală.

Proteinuria semnificativă la examenele de urină semicantitative (sumarul de urină, bandeleta urinară) impune dozarea proteinuriei în urină colectată în 24 de ore. Este necesară colectarea completă a urinei în acest interval. Determinarea raportului proteine/creatinină urinară în urina proaspăt emisă are valori orientative și nu are valoare diagnostică, însă poate fi utilă în monitorizarea de lungă durată. Este utilă și determinarea albuminuriei, în nefropatiile glomerulare ea depășind 60% din totalul proteinelor urinare (de cele mai multe ori >80%). În caz contrar, poate fi vorba de prezența paraproteinelor (proteine Bence-Jones) în cadrul gamapatiei monoclonale cu semnificație renală sau a mielomului multiplu$^{2-5}$.

Investigații paraclinice

Probele uzuale utilizate în cazul unui pacient cu sindrom nefrotic sunt:

- **Hemograma** – poate orienta către un proces infecțios, neoplazie hematologică, LES, anemia în cadrul sindromului inflamator cronic etc.
- **Probe de inflamație** – VSH, fibrinogen, PCR crescute pot sugera inflamație nespecifică sau infecție (dozarea procalcitoninei poate fi utilă, culturile bacteriene); sindroamele nefrotice primitive nu asociază de obicei sindrom inflamator; în cele secundare, sindromul inflamator nespecific apare în funcție de etiologie – prezent în cazul etiologiei autoimune sau neoplazice; ca particularitate, în LES apare creșterea disproporționată a VSH față de PCR.
- **Probe de coagulare** – INR, aPTT (INR spontan crescut – hepatopatie, aPTT crescut – sindromul anticorpilor anti-fosfolipidici – SAFL).
- **Biochimie completă.**

TABELUL 2. **Mecanismele patogenice și investigațiile necesare în sindromul nefrotic**

Nefropatia glomerulară	Asocieri frecvente/substrat	Investigații utile
NGLM	Medicamente	Anamneza
	AINS	
	Interferon alfa	
	Atopie	Teste alergologice
	Boala Hodgkin	Investigații specifice
GSFS	Primitivă – CLC-1, suPAR	Nu se dozează de rutină
	Secundară	
	Genetică: mutații la nivelul genelor nefrinei, podocinei, α-actininei 4, TRPC6	Screening familial, testare genetică
	Infecții virale: HIV, CMV	
	Medicamente: interferon, litiu, pamidronat, steroizi anabolizanți	Serologie HIV Anamneza
	Modificări structurale renale – reducerea numărului de nefroni de orice cauză: anomalii anatomice, rinichi unic, nefropatia de reflux, obstructivă, obezitate, sechele ale altor nefropatii glomerulare	Investigații imagistice Biopsia renală – diagnosticul asocierii cu o nefropatie glomerulară de altă natură
NM	Primitivă – Ac anti-PLA2R, Ac anti-THSD7A	Ac anti-PLA2R
	Secundară	
	Boli autoimune: LES (nefrită lupică clasa V), PR	Investigații imunologice specifice
	Infecții virale: VHB, VHC, HIV	Serologie VHB, VHC, HIV
	Neoplazii solide: colon, stomac, plămân, prostată	Investigații imagistice
	Neoplazii hematologice: LMNH, LLC	Investigații specifice
	Medicamente: AINS, săruri de aur, D-penicilamina	Anamneza
GNMP	Idiopatică	C3↓, C4↓, ±VHC, ± crioglobuline, ± FR
	Cu crioglobulinemie: VHC (70-90%), LES, Sjögren, LLC	
	Fără crioglobulinemie: infecții bacteriene severe, hantavirus, malarie, LES, LLC	
Glomerulonefrita C3/ BDD	Factor C3 nefritic	C3↓, C4 normal
Amiloidoza	Genetică (7%): Apo-AI, Apo-AII, fibrinogen Aα, lizozim	Screening familial, testare genetică
	Amiloidoza AL (86%): gamapatie monoclonală cu semnificație renală, mielom multiplu	Lanțuri ușoare κ, λ, raportul κ/λ, imunoelectroforeza plasmatică, urinară
	Amiloidoza AA (7%): infecții cronice (ulcere de decubit, bronșiectazii, tuberculoza, mucoviscidoza), patologii autoimune (PR, spondilartropatii, LES, boli inflamatorii intestinale), ereditare (febra mediteraneană familială, sindromul Muckle Wells)	Probe inflamatorii, investigații specifice
Nefropatia diabetică	Alte complicații microvasculare	Jurnal al glicemiilor, HbA1c

AINS, antiinflamatoare nonsteroidiene; CLC-1, *cardiotrophin-like cytokine 1*; suPAR, *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*; HIV, virusul imunodeficienței umane; CMV, citomegalovirus; PLA2R, receptor de fosfolipază A2; THSD7A , *thrombospondin type 1 domain-containing 7A*; LES, lupus eritematos sistemic; PR, poliartrita reumatoidă; VHB, virusul hepatitei B; VHC, virusul hepatitei C; LMNH, limfom malign non-Hodgkin; LLC, leucemie limfatică cronică; BDD, boala depozitelor dense.

- **Explorări imunologice**
  - Fracțiunile complementului: C3 + C4 ↓ (activarea căii clasice a complementului) în LES, GNMP (inclusiv GNMP crioglobulinemică cu virusul hepatitei C), C3↓ + C4 normal (activarea căii alternative a complementului) în glomerulonefrita cu C3/boala depozitelor dense, C3 + C4 normale în NGLM, NM, GSFS, NIgA;
  - Factorul reumatoid – nespecific, poate fi crescut atât în populația generală, cât și în diferite patologii cu substrat autoimun sau infecțioase;
  - Crioglobuline – în caz de suspiciune clinică;
  - Titrul ANA, Ac anti-ADNdc, eventual Ac anti-Sm pentru diagnosticul LES; în caz de suspiciune de SAFL (tromboze, aPTT prelungit) – dozarea anticorpilor anticardiolipinici IgG, IgM, anti-β2-glicoproteină 1, a anticoagulantului lupic (VDRL poate avea valoare pozitivă – serologie luetică disociată);
  - Ac anti-receptor de fosfolipază A2 (PLA2R) – utili pentru diagnosticul nefropatiei membranoase primitive;
  - Imunograma – IgA, IgG, IgM (valori modificate pot sugera gamapatie monoclonală);
  - Electroforeza proteinelor plasmatice și determinarea lanțurilor ușoare de imunoglobuline κ și λ, cu determinarea raportului κ/λ (intervalul de normalitate – 0,26-1,65; acesta

TABELUL 3. Aspectele histopatologice în nefropatiile glomerulare primitive asociate cu sindrom nefrotic

Nefropatia glomerulară	Microscopie optică	Imunofluorescență	Microscopie electronică
NGLM	Fără modificări	Fără modificări	Ștergerea difuză a proceselor pediculate
GSFS	Hialinoscleroza segmentară a ansei capilare cu aderență la capsula Bowman Variante: • generică (hialinoscleroza segmentară); • perihilară (hil vascular); • celulară (proliferare endocapilară); • vârfului (pol urinar); • colabantă (colaps capilar).	Imunofixarea IgM, C3 doar în zonele de hialinoscleroză în GSFS primitivă	Ștergerea difuză a proceselor pediculate în GSFS primitivă, mai localizată în GSFS secundare Prezența depozitelor exclude GSFS primitivă
NM	Ingroșarea MBG Atrocitoza	Imunofixarea IgG, C3 Imunofixarea PLA2R – utilă în diagnosticul NM primitive	Îngroșarea MBG Depozite dense subepiteliale și formarea de spiculi prin înglobarea depozitelor de către MBG Ștergerea difuză a proceselor pediculate
NGMP	Proliferare mezangială, endocapilară, remodelarea peretelui capilar cu formare de dublu contur	*În funcție de etiologie,* ± depozite de imunoglobuline ± depozite de complement	Depozite dense mezangiale, subendoteliale, subepiteliale
NIgA	Proliferare intensă mezangială, proliferare endocapilară segmentară, scleroză și hialinoză segmentară, atrofie și fibroză tubulară ± formarea de semiluni	Imunofixare dominantă de IgA în mezangiu și în peretele capilar (asociate cu IgG, IgM, C3)	Depozite paramezangiale abundente, localizate subepitelial → leziuni intens active → sindrom nefrotic Ștergerea difuză a proceselor pediculate indică asocierea cu NGLM

Focal, afectează doar o parte din glomeruli; Segmentar, afectează doar o porțiune a ansei capilare; Depozite, complexe imune depuse la nivel glomerular sau formate *in situ*; subendotelial, la nivelul MBG, pe versantul intern al acesteia; subepitelial, la nivelul MBG, pe versantul extern al acesteia; atrocitoză, celule epiteliale tubulare cu picături de resorbție, proteine și lipide (degenerescență în contextul proteinuriei crescute).

se modifică în condițiile afectării renale – 0,37-3,17); valorile modificate (↑ sau ↓) impun investigații suplimentare pentru diagnosticul unei gamapatii monoclonale – imunoeletroforeza plasmatică și urinară, biopsia osteo-medulară;

  - Serologie virală pentru VHB, VHC, HIV – pot determina sindrom nefrotic secundar;
  - Anticorpii cANCA, pANCA, anti-MBG – dozați în cazul sindromului nefritic.
- **Examenul de urină**
  - Proteinuria/24 de ore colectată complet, de preferat dozarea creatininei și albuminei urinare;
  - Sediment urinar: cilindri hialini → proteinurie, picături libere de lipide (*cruci de Malta* în lumină polarizată), cilindri grăsoși, corpi lipidici (celule tubulare descuamate cu particule lipidice) → sindrom nefrotic, cilindri hematici → asociere a sindromului nefritic[2-5].
- **Biopsia renală**
  - Aceste investigații pot orienta clinicianul către o anumită etiologie, însă biopsia renală este obligatorie pentru un diagnostic complet, cu unele excepții:
    - ■ Copil <12 ani cu sindrom nefrotic cu funcție renală normală, fără hematurie sau hipertensiune arterială – cel mai probabil nefropatie glomerulară cu leziuni minime, cu răspuns favorabil la corticosteroizi;
    - ■ Nefropatia diabetică cu evoluție îndelungată, asociată cu alte complicații microangiopatice;
    - ■ Sindrom nefrotic cu serologie pozitivă pentru anticorpii anti-PLA2R → nefropatie membranoasă primitivă (în cazul degradării funcției renale sau asocierii sindromului nefritic se impune biopsia renală);
    - ■ Pacient vârstnic, cu multiple comorbidități, la care beneficiul procedurii depășește riscul;
    - ■ Singura contraindicație absolută a efectuării biopsiei renale este diateza hemoragică[2-5,19].

Diagnosticul diferențial

În diagnosticul diferențial intră patologiile asociate cu sindrom edematos, diferențierea proteinurie

TABELUL 4. Elementele clinice de diagnostic diferențial sindrom nefrotic-sindrom nefritic

Particularități	Sindrom nefrotic	Sindrom nefritic
Debut	Insidios	Brusc
Edeme	Masive	Minime
Presiune arterială	↑/Normală/↓	↑
Presiune venoasă jugulară	Jugulare normale/colabate	Jugulare turgescente
Proteinurie	++++ (>3,5g/zi)	++ (>0,5-1 g/zi, de obicei <3,5 g/zi)
Albumina serică	Redusă	Normală
Hematurie	±	+++ (uneori macroscopică) Hematii dismorfe, acantocite
Cilindri hematici	Absenți	Prezenți

nefrotică–sindrom nefrotic, precum și diagnosticul diferențial sindrom nefrotic-sindrom nefritic sau asocierea acestora (Tabelul 4).

Diagnosticul diferențial al edemelor

- Cardiace: insuficiență cardiacă congestivă, pericardită constrictivă;
- Renale: sindrom nefritic acut, boală cronică de rinichi avansată, injuria acută de rinichi cu oligurie/anurie;
- Hepatice: ciroză hepatică, sindromul Budd-Chiari;
- Digestive: enteropatie exsudativă, malnutriție;
- Vasculare: insuficiență venoasă, sindrom posttrombotic, limfedem;
- Imunologice: angioedem;
- Endocrinologice: mixedem;
- Medicamentoase: blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, tiazolidindione.

Diagnosticul diferențial sindrom nefrotic-sindrom nefritic

În cazul decelării la examenul de urină a proteinuriei semnificative (++), algoritmul diagnostic este următorul:

- Proteinurie↓ + hematurie non-dismorfică → cauze urologice;
- Proteinurie nefrotică + hipoalbuminemie ± hematurie ↓ → sindrom nefrotic;
- Proteinurie (de obicei subnefrotică) + hematurie dismorfă semnificativă + ↑ creatininei serice → sindrom nefritic acut (creșterea creatininei serice >20% în interval de 14 zile) sau cronică (creatinina serică crescută, dar stabilă);
- Proteinurie nefrotică + hipoalbuminemie + hematurie dismorfă semnificativă + creatinină serică normală sau ↑, dar stabilă → asociere sindrom nefrotic-sindrom nefritic.

Cel mai frecvent, asocierea sindrom nefrotic-sindrom nefritic are ca substrat NGMP, mai rar alte glomerulonefrite (NM, LES, nefropatia diabetică, amiloidoza). Biopsia renală tranșează diagnosticul[2-5,20].

Complicații

Complicațiile sindromului nefrotic sunt reprezentate de injuria acută a rinichiului, evenimente tromboembolice, dislipidemie, infecții, iar pe termen lung, dezvoltarea bolii cronice de rinichi prin progresia leziunilor glomerulare și toxicitate tubulară. Acestea pot apărea de la debut, în special în sindroamele nefrotice severe, sau pot fi dezvoltate în evoluție. Acestea pot fi severe, cu potențial fatal, astfel încât diagnosticul sindromului nefrotic și tratamentul de specialitate nu trebuie întârziate.

Injuria (leziunea) acută a rinichiului

- Apare la aproximativ un sfert dintre pacienții cu sindrom nefrotic și predomină la pacienții cu sindrom nefrotic sever (hipoalbuminemie <2 g/dl), cu factori de risc asociați – sexul masculin, vârsta >50 de ani, hipertensiune arterială, leziuni vasculare preexistente, ischemie tubulară (generată și prin vasoconstricția indusă de endotelina 1 asociată proteinuriei);
- Mecanismele patogenice sunt prezentate în Tabelul 5.

Evenimentele tromboembolice

- Riscul de a dezvolta un eveniment tromboembolic este de >25% (tromboză venoasă profundă – 15%, embolie pulmonară – 10-30%, tromboză venoasă renală – 25-37%) și este cu atât mai mare cu cât proteinuria este mai crescută (>10 g/zi), iar albuminemia mai redusă (<2 g/dl), existând un risc mai crescut asociat nefropatiei membranoase (37% dintre pacienții cu nefropatie membranoasă dezvoltă tromboze);
- Dislipidemia, imobilizarea, infecțiile, cateterismul venos central cresc acest risc;
- Trombozele nu au întotdeauna manifestare clinică, atât tromboza de venă renală, cât și trombo-embolismul pulmonar putând fi silențioase;

TABELUL 5. Etiologia injuriei acute a rinichiului asociate sindromului nefrotic

IAR în sindromul nefrotic
IAR prerenală prin depleție volemică (*underfill*)
Necroza tubulară acută (depleție volemică, sepsis, vasoconstricție indusă de endotelina 1)
Edem intrarenal interstițial masiv (*nefrosarcă*) și colmatarea tubilor cu proteine la debutul sindroamelor nefrotice severe
Tromboza de venă renală bilaterală
Nefropatie tubulo-interstițială acută medicamentoasă (diuretice)
Alterarea hemodinamicii renale (IECA, ARAII, AINS)
Iatrogenă (doza de diuretic inadecvată)
Modificarea clasei histologice (de exemplu, glomerulonefrita cu formare de semiluni suprapusă nefropatiei membranoase)
Leziuni arteriolare preexistente și leziuni secundare proteinuriei masive (tubulotoxicitate)

TABELUL 6. Mecanismele hipercoagulabilității, dislipidemiei, creșterii riscului infecțios

Hipercoagulabilitate	**Excesul de factori procoagulanți** ↑ fibrinogenul ↑ factorii V, VIII **Deficitul de factori anticoagulanți** ↓ antitrombina III (deficit parțial compensat de ↑ proteinei C) **Deficitul de fibrinoliză** ↓ plasminogenul și activatorul tisular al acestuia
Dislipidemie	↑ colesterol ↑ LDL – ↑ fracțiunea oxidată ↑ proprotein convertaza subtilisină/kexină tip 9 (PCSK9) – ↓ clearance-ul LDL ↑ apolipoproteina B ↑ VLDL – depunerea vasculară a VLDL ↑ IDL – ↓ activitatea lipoprotein-lipazei ↑ lipoproteina(a) – ↑ aterogenitatea ↓ lecitin-colesterolacil-transferaza (LCAT) ↓ HDL2 – scade clearance-ul colesterolului de la țesuturi către ficat
Infecții	Hipogamaglobulinemie (↓ IgG) ↓ unele fracțiuni ale complementului (factorul B al căii alternative) ↓ Cu, Zn, vitamina D Tratamentul imunosupresor

- Trombozele arteriale apar cu o frecvență mai redusă decât cele venoase și includ infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, tromboza arterială mezenterică, în special la pacienții cu factori de risc cardiovasculari preexistenți – ateroscleroza;
- Mecanismele patogenice includ excesul de factori procoagulanți (prin sinteza hepatică excesivă), deficitul factorilor anticoagulanți și fibrinolitici (prin pierdere urinară), la care se adaugă hipervâscozitatea sangvină (hipovolemie, hiperlipemie), creșterea activării și agregabilității plachetare (Tabelul 6).

Dislipidemia

- Apare la majoritatea pacienților cu sindrom nefrotic;
- Anomaliile metabolismului lipidic sunt complexe și în principal sunt urmarea clearance-ului deficitar, dar și a tulburărilor de sinteză, și sunt corelate cu nivelul proteinuriei;
- Acestea includ creșterea nivelului colesterolului plasmatic, al trigliceridelor, al lipoproteinelor VLDL și LDL, în contextul scăderii activității lipoprotein-lipazei, creșterea nivelului enzimei PCSK9 (proprotein-convertaza subtilisină/kexină tip 9), creșterea nivelului plasmatic de particule HDL imature (Tabelul 6);
- Este corelată cu ateroscleroza și cu dezvoltarea complicațiilor trombotice;
- Nefrotoxicitatea asociată hiperlipemiei se produce prin încărcare lipidică și oxidarea acizilor grași, cu leziune glomerulară (citokine proinflamatoare, leziune podocitară, expansiune mezangială) și tubulo-interstițială (efect proinflamator), cu progresia leziunilor renale (glomeruloscleroză).

Infecțiile

- Aproximativ o cincime dintre bolnavi dezvoltă infecții, în mare parte cu germeni încapsulați (*Streptococcus pneumoniae*), cu stafilococi, cu germeni atipici, infecții virale, fungice;
- Riscul este direct proporțional cu severitatea sindromului nefrotic, cu gradul retenției azotate și intensitatea tratamentului imunosupresor[2-5,21,25-30].

Tratament

Principiile terapeutice

În cazul decelării sindromului edematos la examenul clinic, se impune testarea urinei cu bandeletă reactivă sau examenul sumar de urină. Decelarea proteinuriei semnificative impune dozarea proteinuriei/24 de ore. În cazul proteinuriei >3,5 g/24 de ore se dozează albuminemia. Dacă se confirmă diagnosticul de sindrom nefrotic, pacientul trebuie îndrumat către un serviciu de nefrologie, pentru investigații suplimentare ce stabilesc etiopatogenia, efectuarea biopsiei renale și tratamentul etiopatogenic și al eventualelor complicații.

Tratamentul patogenic

- Constă în scheme terapeutice adaptate substratului sindromului nefrotic (ce include corticoterapie, agenți alchilanți, inhibitori de calcineurină, anticorpi monoclonali – rituximab ș.a.), validate de studii, pentru obținerea remisiunii complete sau parțiale și încetinirea progresiei către boală cronică de rinichi, cu particularizarea terapiei în funcție de contraindicații și de posibilele efecte adverse;
- Deciziile terapeutice trebuie luate alături de pacient, după o comunicare amplă;
- Intensitatea terapiei de inducție a remisiunii va fi ghidată de severitatea tabloului clinic, cu ajustarea dozelor în contextul scăderii funcției renale[2-5].

Măsurile generale

- Dietă normocalorică (30-35 kcal/kg/zi), hiposodată (<2 g Na/zi), hipoproteică (0,8 g proteine/kg greutate uscată/zi + proteinuria/24 de ore), de preferat proteine de origine vegetală, aport lipidic <30% din aportul caloric (bogată în PUFA, cu aport minim de grăsimi mono- și polinesaturate);
- Măsurile generale includ și evitarea nefrotoxicelor, la care se adaugă medicația antiproteinurică și tratamentul complicațiilor: edemul nefrotic, trombozele/emboliile, dislipidemia, infecțiile[19].

Medicația antiproteinurică

- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARAII) au efect antihipertensiv și antiproteinuric; nu sunt indicați în cazul sindromului nefrotic cu debut brusc sau cu mecanism „underfill", întrucât pot precipita injuria acută a rinichiului (vezi *Complicații*). Asocierea celor două clase se realizează doar în situații excepționale; titrarea dozelor se face până la doza maximă tolerată, pentru a obține un efect antiproteinuric semnificativ (în general valorile-țintă <1 g/zi, în funcție de patologia de bază), cu controlul creatininei serice (creștere permisă <30%) și al potasemiei, în special în asocierea cu diureticele economisitoare de potasiu (în cazul hiperpotasemiei, se preferă diureticele de ansă sau tiazide-*like*, eventual asociere de chelatori de potasiu – patiromer, pentru a permite utilizarea dozelor de IECA/ARAII necesare efectului antiproteinuric);
- Inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (iSGLT2) sunt utili atât datorită efectului antiproteinuric, cât și celui diuretic și pot fi utilizați și la pacienții non-diabetici (sunt necesare studii suplimentare)[19,31].

Tratamentul edemului nefrotic

- Diuretice de ansă
  - Furosemida – necesită ajustarea dozelor în funcție de diureză (scădere ponderală 1-2 kg/zi), de multe ori sunt necesare doze crescute (efect diminuat prin pierdere urinară, alături de albumină), fiind preferată administrarea inițială i.v., de două ori/zi (biodisponibilitate redusă a preparatelor orale, din cauza edemului digestiv concomitent);
  - Altele: bumetanidă, torasemidă.
- Diuretice din alte clase
  - Diuretice tiazide-*like* – efect sinergic cu diureticul de ansă, blocând reabsorbția distală a sodiului; necesită monitorizarea efectelor adverse (hiponatremie, hipopotasemie);
  - Antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi: spironolactona, eplerenona. Îmbunătățesc răspunsul diuretic, diminuează riscul de hipopotasemie, reduc proteinuria; finerenona reprezintă un antagonist de receptor mineralocorticoid nesteroidian recent aprobat pentru efectul antiproteinuric în boala renală diabetică, în ciuda terapiei maximale cu IECA/ARAII, însă în acest moment nu există studii pentru utilizarea în sindromul nefrotic.
- Strategii în cazul edemelor refractare: asocierea mai multor clase de diuretice, diureticul de ansă cu administrare i.v., eventual și a amiloridei (antagonist de receptor ENaC); asocierea perfuziilor cu albumină necesită precauție, existând riscul dezvoltării edemului pulmonar acut; ultrafiltrarea sau hemodializa[9,19].

Profilaxia și managementul trombozelor

- În cazul prezenței trombozelor venoase, arteriale sau a trombembolismului pulmonar, precum și a fibrilației atriale non-valvulare, este necesară anticoagularea în doză curativă, conform ghidurilor în vigoare, timp de 6-12 luni sau până la remisiunea sindromului nefrotic;

- Profilaxia evenimentelor trombotice se impune, în lipsa contraindicațiilor (diateză hemoragică, hemoragie digestivă în antecedente, risc crescut de cădere), în cazul hipoalbuminemiei <2-2,5 g/dl, asociată cu:
  - Proteinurie >10 g/zi;
  - Indicele de masă corporală >35 kg/m^2;
  - Imobilizare prelungită;
  - Insuficiență cardiacă clasele III/IV NYHA;
  - Chirurgie ortopedică recentă;
  - Status procoagulant - predispoziție genetică, neoplasme.
- Particularități ale terapiei anticoagulante în sindromul nefrotic
  - Pot fi necesare doze mai mari de heparină, din cauza pierderii urinare de antitrombină III;
  - Heparinele cu greutate moleculară mică necesită ajustarea dozelor în cazul funcției renale alterate;
  - Anticoagularea orală se realizează cu anticoagulante cumarinice, cu monitorizarea mai frecventă a INR, din cauza farmacocineticii modificate în contextul hipoalbuminemiei (INR-țintă 2-3);
  - Anticoagulantele orale directe (DOAC) - inhibitorii factorului Xa sau inhibitorii direcți ai trombinei - pot fi utilizate, însă cu precauții; de preferat apixabanul, care are clearance-ul renal 27%, mai redus față de ceilalți reprezentanți ai clasei, cu ajustarea dozei în cazul afectării funcției renale; transportul plasmatic este realizat prin legarea de albumină (apixaban 92-94%), iar hipoalbuminemia modifică timpul de înjumătățire plasmatică; în prezent nu există suficiente studii de siguranță și eficacitate ale acestei clase terapeutice în sindromul nefrotic[19,32,33].

Managementul dislipidemiei

- Alături de măsurile de modificare a stilului de viață, terapia cu statine se impune în sindromul nefrotic cu dislipidemie asociată, în special în cazul coexistenței altor factori de risc cardiovascular; dozele trebuie titrate progresiv, ținându-se cont de farmacocinetica modificată în contextul hipoalbuminemiei, cu monitorizarea țintelor terapeutice la 1-3 luni, în funcție de scorul de risc cardiovascular calculat;
- Mai pot fi asociate terapia cu fibrați (cu impact asupra funcției renale), eventual ezetimib, acid nicotinic, inhibitorii PCSK9[9,19,34].

Profilaxia și managementul infecțiilor

- Se realizează screeningul infecțiilor, în special anterior terapiei imunosupresoare, inclusiv al tuberculozei, hepatitelor virale B și C, infecției cu HIV, sifilisului;
- Tratamentul infecțiilor precedă tratamentul patogenic cu imunosupresoare;
- În cazul corticoterapiei cu doze mari sau al altor agenți imunosupresori (ciclofosfamidă, rituximab) se asociază antibioterapia profilactică cu trimetoprim-sulfametoxazol (profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii*);
- Se recomandă vaccinările antipneumococică și antigripală anual[19,35].

Evoluție. Prognostic

Atât evoluția, cât și prognosticul sindromului nefrotic sunt determinate de substratul etiopatogenic, gradul proteinuriei și al afectării funcției renale, prezența complicațiilor și de răspunsul la tratamentul patogenic. NGLM se caracterizează prin corticosensibilitate, cu posibilitatea remisiunilor spontane, având prognostic favorabil, prin lipsa evoluției către uremie. GSFS adaptative, precum și cele secundare infecțiilor sau medicamentoase au prognostic mai bun, însă GSFS primitive necesită corticoterapie de durată, cu posibilitatea corticodependenței sau lipsei de răspuns la corticoterapie și cu evoluția către uremie în aproximativ jumătate din cazuri. În cazul NM, complicațiile tromboembolice și injuria acută a rinichiului au o frecvență mai crescută și dictează prognosticul, alături de gradul retenției azotate, fiind corelate cu intensitatea și persistența proteinuriei și hipoalbuminemiei. În evoluție pot exista remisiuni spontane, recăderea după tratamentul patogenic sau persistența sindromului nefrotic și evoluția către uremie. Prognosticul sindroamelor nefrotice secundare este în strânsă legătură cu posibilitatea tratamentului cauzal (patologii autoimune, infecții, neoplazii, afecțiuni heredo-familiale) și există un risc considerabil de recidivă la nivelul grefei, în cazul transplantului renal[2-5].

DE REȚINUT

- Sindromul nefrotic este definit de **asocierea proteinuriei >3,5 g/zi cu hipoalbuminemia** (<3,5 g/dl), având ca substrat alterarea barierei de filtrare glomerulară.
- Conceptul de sindrom nefrotic cuprinde, alături de prezența edemelor, creșterea riscului de infecție și tromboze, dislipidemia, însă aceste consecințe clinice nu intră în criteriile de diagnostic.

- Proteinuriile peste 3,5 g/24 de ore, neînsoțite de hipoalbuminemie, nu reprezintă sindrom nefrotic – acestea se definesc ca **proteinurii de rang nefrotic** și sunt produse fie de pierderea populației de nefroni, cu hiperfiltrare în nefronii restanți, fie prin supraîncărcare (prin eliminarea excesivă de proteine – cel mai frecvent paraproteine), fie asociate unor leziuni structurale glomerulare diverse.
- Sintagma **sindrom nefrotic primitiv** este utilizată atunci când afecțiunea interesează izolat rinichiul, având ca substrat nefropatii glomerulare primitive – nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NGLM), glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS), nefropatia membranoasă (NM), mai rar glomerulonefrita membrano-proliferativă idiopatică (NGMP) și, în mod excepțional, nefropatia cu IgA (NIgA).
- **Sindromul nefrotic secundar** apare secundar unor patologii extrarenale și are ca substrat nefropatia diabetică, colagenoze – lupusul eritematos sistemic (LES), poliartrita reumatoidă (PR), amiloidoza, NGMP secundare (infecții, inclusiv cea cu virusul hepatitic C, gamapatii monoclonale), nefropatii vasculare, boli heredo-familiale.
- Asocierea hematuriei, a hipertensiunii arteriale și/sau scăderea filtratului glomerular poartă denumirea de **sindrom nefrotic „impur“** (în lipsa acestei asocieri – **sindrom nefrotic „pur“**) sau asocierea **sindrom nefrotic-sindrom nefritic**.
- Trăsătura comună a diferitelor tipuri de leziuni glomerulare care au ca substrat clinic sindromul nefrotic este ștergerea difuză a proceselor pediculate, prin reorganizarea filamentelor de actină, cu pierderea funcției de barieră. În evoluție au loc apoptoza, necroza și detașarea podocitelor, cu denudarea membranei bazale glomerulare, formarea de sinechii între membrana bazală glomerulară și capsula Bowman, și glomeruloscleroza.
- În sindromul nefrotic, manifestările clinice apar ca urmare a dezechilibrelor generate de pierderea urinară de proteine și creșterea reactivă a sintezei proteice hepatice.
- **Edemul** reprezintă cea mai frecventă formă de prezentare a sindromului nefrotic. Patogenia edemului nefrotic cuprinde mai multe mecanisme:
  - Reducerea presiunii oncotice plasmatice în contextul hipoalbuminemiei determină transvazarea către spațiul interstițial, cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron → retenție de apă și sodiu;
  - Reabsorbția crescută a sodiului este atribuită și activării canalului de sodiu sensibil la amiloridă din tubul colector (ENaC) de către proteinazele filtrate în exces – plasmina (mecanism *overfill*) → tratament cu diuretice;
  - Hipoalbuminemia severă (uneori <1 g/dl) reduce și mai mult presiunea oncotică a plasmei, rezultând hipotensiune arterială, injuria acută a rinichiului prin hipoperfuzie renală, oligurie (mecanism *underfill*) → tratament cu albumină.
- **Injuria acută a rinichiului** apare la aproximativ un sfert dintre pacienții cu sindrom nefrotic și predomină la pacienții cu sindrom nefrotic sever (hipoalbuminemie <2 g/dl), cu factori de risc asociați – sexul masculin, vârsta >50 de ani, cu hipertensiune arterială, leziuni vasculare preexistente, și se explică prin:
  - Mecanism prerenal prin depleție volemică (*underfill*);
  - Necroză tubulară acută (depleție volemică, sepsis, vasoconstricție indusă de endotelina 1);
  - Edem intrarenal interstițial masiv (*nefrosarcă*) și colmatarea tubilor cu proteine la debutul sindroamelor nefrotice severe;
  - Tromboza bilaterală de venă renală;
  - Medicație: diuretice (doză inadecvată, nefropatie tubulo-interstițială acută), alterarea hemodinamicii renale (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, sartanii, antiinflamatoarele nesteroidiene);
  - Modificarea clasei histologice (de exemplu, glomerulonefrită cu formare de semiluni suprapusă nefropatiei membranoase);
  - Leziuni arteriolare preexsitente și leziuni consecutive proteinuriei masive.
- **Evenimentele tromboembolice** apar ca urmare a dezechilibrului generat de excesul de factori procoagulanți (prin sinteza hepatică excesivă), deficitul factorilor anticoagulanți și fibrinolitici (prin pierdere urinară), la care se adaugă hipervіscozitatea sangvină (hipovolemie, hiperlipemie), creșterea activării și agregabilității plachetare. Riscul este cu atât mai mare cu cât proteinuria este mai crescută (>10 g/zi), iar albuminemia mai redusă (<2 g/dl), existând un risc mai crescut asociat nefropatiei membranoase (37% dintre pacienții cu nefropatie membranoasă dezvoltă tromboze).
- **Dislipidemia** apare la majoritatea pacienților cu sindrom nefrotic și determină ateroscleroză, nefrotoxicitate, cu progresia leziunilor renale → glomeruloscleroză și crește riscul de dezvoltare a complicațiilor

trombotice. Anomaliile metabolismului lipidic sunt complexe și se datorează în principal clearance-ului deficitar, dar și tulburărilor de sinteză, și sunt corelate cu nivelul proteinuriei.

- **Infecțiile** – aproximativ o cincime dintre bolnavi dezvoltă infecții, în mare parte cu germeni încapsulați (*Streptococcus pneumoniae*), stafilococi, germeni atipici, infecții virale, fungice, riscul fiind direct proporțional cu severitatea sindromului nefrotic, gradul retenției azotate și intensitatea tratamentului imunosupresor.
- În cazul decelării la examenul clinic a sindromului edematos se impune testarea urinei prin bandeletă reactivă sau examenul sumar de urină. Decelarea proteinuriei semnificative impune dozarea proteinuriei/24 de ore. În cazul proteinuriei >3,5g/24 de ore se dozează albuminemia. Dacă se confirmă diagnosticul de sindrom nefrotic, pacientul trebuie îndrumat către un serviciu nefrologic, pentru stabilirea mecanismului etiopatogenic, prin investigații paraclinice și efectuarea biopsiei renale și pentru tratamentul etiopatogenic și al eventualelor complicații.
- În **diagnosticul diferențial** intră patologiile asociate cu *sindrom edematos*, diferențierea *proteinurie nefrotică-sindrom nefrotic*, precum și diagnosticul diferențial *sindrom nefrotic–sindrom nefritic* sau *asocierea acestora.*
- **Tratamentul** sindromului nefrotic cuprinde măsuri generale de nefroprotecție (igieno-dietetice, evitarea nefrotoxicelor, medicație antiproteinurică – IECA/sartani), tratamentul edemului nefrotic, al dislipidemiei, al eventualelor complicații tromboembolice sau infecțioase asociate și profilaxia acestora, precum și tratamentul patogenic.
- Tratamentul patogenic constă în scheme terapeutice adaptate substratului sindromului nefrotic (ce include corticoterapie, agenți alchilanți, inhibitori de calcineurină, anticorpi monoclonali – rituximab), validate de studii, pentru obținerea remisiunii complete sau parțiale și încetinirea progresiei către boală cronică de rinichi, cu particularizarea terapiei în funcție de contraindicații și posibilele efecte adverse.
- Atât evoluția, cât și prognosticul sindromului nefrotic sunt determinate de substratul etiopatogenic, gradul proteinuriei și al afectării funcției renale, prezența complicațiilor și răspunsul la tratamentul patogenic.

Bibliografie

1. Glassock RJ, Fervenza FC, Hebert L, et al. Nephrotic syndrome redux. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(1):12-7.
2. Turner N. The patient with glomerular disease. In Oxford textbook of clinical nephrology, ed. 4, Turner N, Lameire N, Goldsmith D et al (eds). Oxford University Press, Oxford, 2015:423-667.
3. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology, ed. 6. Elsevier, Philadelphia, 2019:184-278.
4. Mircescu G, Mandache E, Stancu S, et al. Glomerulopatiile. Editura Medicală, 2016:1-346.
5. Căpușă C., Nefrologia în practica Medicului de Familie. Editura Medicală, București, 2022:1-192.
6. McCloskey O, Maxwell AP. Diagnosis and management of nephrotic syndrome. *Practitioner.* 2017 ;261(1801):11-5.
7. Mircescu G, Stancu S, Stefan G. Glomerulopatiile primitive. În Manual de Nefrologie, sub red. Mircescu G, Gener I, Checherita IA, Editura Universitară „Carol Davila“, București, 2020:111-139.
8. Covic A, Apetrii M, Ardeleanu S, et al. Nefrologie. Principii teoretice și practice. Ed. Demiurg, Iasi, 2011:167-233.
9. Busuioc RM, Mircescu G. Nephrotic syndrome complications – new and old. Part 1. *Maedica (Bucur).* 2022;17(1):153-168.
10. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet.* 2016;2036-48.
11. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332-345.
12. Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):983-997.
13. Lewis G, Maxwell AP. Timely diagnosis and treatment essential in glomerulonephritis. *Practitioner.* 2015;259(1779):13-7, 2.
14. Mérida E, Praga M. NSAIDs and Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(9):1280-1282.
15. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ.* 2008;336(7654):1185-1189.
16. Jia N, Cormack FC, Xie B, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following long-term treatment with oral ibandronate: case report and review of literature. *BMC Cancer.* 2015;15:535.
17. Kayar Y, Bayram Kayar N, Alpay N, et al. Interferon induced focal segmental glomerulosclerosis. *Case Rep Nephrol.* 2016;2016:6967378.
18. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:299–310.

19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
20. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):253-66.
21. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):513-520.
22. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(6):635-642.
23. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int.* 2018;94(5):861-869.
24. Group Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–138.
25. Menon S. Acute kidney injury in nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2019;6:428.
26. Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2221–2225.
27. Ismail G, Mircescu G, Ditoiu AV, et al. Risk factors for predicting venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: focus on haemostasis-related parameters. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(4):787-92.
28. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med.* 2008;121(3):226-230.
29. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. Nature reviews. *Nephrology.* 2018;14(1):57–70.
30. Davies RW, Staprans I, Hutchison FN, Kaysen GA. Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat. *J Clin Invest.* 1990;86:600–605.
31. Kalay Z, Sahin OE, Copur S, et al. SGLT-2 inhibitors in nephrotic-range proteinuria: emerging clinical evidence, *Clinical Kidney Journal.* 2023:52–60.
32. Gordon-Cappitelli J, Choi MJ. Prophylactic anticoagulation in adult patients with nephrotic syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2020;15(1):123–125.
33. Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother.* 2013;47(5):725-734.
34. Kong X, Yuan H, Fan J, et al. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD005425.
35. Wu HM, Tang JL, Cao L, et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD003964.

Capitolul 29

Nefropatiile interstițiale acute și cronice. Infecțiile de tract urinar

Maria-Daniela Tănăsescu, Alexandru Mincă, Dorin Ionescu

Infecția tractului urinar (ITU) este o patologie des întâlnită în populația generală, adesea rapid responsivă la tratamentul antibiotic. Hipocrate scria despre o patologie care se aseamănă foarte bine cu cistita, spunând că boala poate dura până la un an înainte să se rezolve sau să se agraveze și să cuprindă și rinichii. La începutul secolului al XX-lea, când a fost introdus tratamentul medicamentos în ITU, acesta era relativ ineficient și persistența infecției la trei săptămâni de la inițierea terapiei era frecventă. Nitrofurantoina, care a devenit disponibilă în anii '50, a fost primul agent tolerat și eficient în tratamentul ITU.

Definiții

Bacteriuria semnificativă este definită prin prezența a $>10^5$ sau mai multe unități formatoare de colonii (UFC) de bacterii pe mililitru de urină (bacterii Gram negative), deși un număr mai mic de colonii poate avea o importanță diagnostică, în special în cazul femeilor gravide, la care 10^3 bacterii pe UFC pot fi asociate cu cistită sau cu sindrom uretral acut.

Recurența ITU este rezultatul fie al recidivei, fie al reinfectării, ceea ce face ca această distincție să fie importantă din punct de vedere clinic. Infecția urinară recurentă este definită ca fiind două infecții necomplicate în decurs de 6 luni sau trei infecții în decurs de un an și adesea considerate reinfecții. Majoritatea episoadelor recurente de cistite și/sau uretrite se datorează unei reinfecții. În timp ce patogeneza infecțiilor urinare recurente este atribuită în mod clasic unor agenți patogeni diferiți, studii recente indică faptul că peste 50% din infecțiile recurente apar cu agenți patogeni identici din punct de vedere genetic, de obicei sensibili la medicamente. Recidiva reprezintă revenirea infecției din cauza aceluiași microorganism, este adesea rezistentă la medicamente și poate necesita alte intervenții urologice, evaluare urologică, tratament pe termen îndelungat și o potențială intervenție chirurgicală. Cele mai multe recidive apar după tratamentul pielonefritei acute sau al prostatitei.

Infecții urinare complicate și necomplicate. Pentru clinician, o altă distincție importantă se face între infecțiile necomplicate și cele complicate. Infecția necomplicată este un episod de cistouretrită în urma colonizării bacteriene a mucoaselor uretrală și vezicală, în absența unor afecțiuni ale tractului superior. Acest tip de infecție este considerat necomplicat deoarece sechelele sunt rare și se datorează exclusiv morbidității locale sau generale asociate la un subgrup de pacienți, mai ales femei. Infecțiile urinare complicate cresc riscul de sechele infecțioase potențial letale, cum ar fi bacteriemia și sepsisul sau eșecul tratamentului. ITU complicate pot apărea odată cu sarcina, diabetul, imunosupresia, anomaliile structurale ale tractului urinar, simptomele care durează mai mult de două săptămâni și pielonefrita anterioară. Infecțiile complicate sunt cele care implică parenchimul renal (pielonefrită sau prostatită) și frecvent apar în cadrul uropatiei obstructive sau după instrumentația tractului urinar. Episoadele pot fi refractare la tratament, ducând adesea la recidive și, ocazional, conducând la sechele semnificative, cum ar fi septicemia, abcese metastatice și rareori insuficiență renală acută.

ITU mai pot fi definite și în funcție de localizare: **ITU înalte** (care afectează rinchiul) și **ITU joase** (care afectează vezica, prostata, uretra).

Patogenie și factori de risc

Numeroși factori comportamentali, genetici și biologici ai gazdei predispun persoanele sănătoase, în special femei tinere sănătoase, la infecții urinare necomplicate (Tabelul 1).[1,2] Factorii care protejează indivizii de ITU includ răspunsul imun al gazdei, menținerea florei vaginale normale, care protejează împotriva colonizării cu uropatogeni, și eliminarea bacteriuriei vezicale prin micțiune.[3] *Escherichia coli (E. coli)* uropatogen, agentul patogen predominant în ITU necomplicate, este un subset specific de *E. coli* patogene extraintestinale care au potențial de virulență sporită[4] (Tabelul 1). Tulpinile P-fimbriate de *E. coli* sunt asociate cu pielonefrita acută necomplicată; proprietățile lor de aderență pot stimula celulele epiteliale și alte celule să producă factori proinflamatori care stimulează factorii inflamatori.[5] Alți

TABELUL 1. Factorii de risc pentru ITU necomplicată la femei

Factori care țin de gazdă	Factori care țin de uropatogen
Comportamentali: relații sexuale, utilizarea de produse spermicide, utilizarea recentă de antimicrobiene, golirea incompletă a vezicii urinare	Determinați ai virulenței *E. coli*: fimbriile de tip P, S, Dr și tipul 1; hemolizină; aerobactină; rezistență la ser
Genetici: răspunsul imun înnăscut și cel dobândit, creșterea aderenței celulelor epiteliale, factori antibacterieni în urină și mucoasa vezicii urinare, antigene nesecretoare ale grupei de sânge AB0, grupa sangvină cu fenotipul P1, expresia redusă a CXCR1, antecedente de cistită recurentă	
Biologici: Deficitul de estrogen la femeile aflate la postmenopauză, glicozurie (inclusiv de la inhibitori ai SGLT-2).	

determinanți ai virulenței includ factorii de aderență (fimbriile de tip 1, S și Dr), toxine (hemolizină), șuntarea sistemului imunitar, achiziția de fier (aerobactină), flagelul și rezistența la ser.[4,6]

Frecvența mai mare a ITU la femei decât la bărbați poate fi explicată și prin următoarele diferențe anatomice între cele două sexe:

- distanța mai mare dintre anus și meatul uretral la bărbat;
- mediul mai uscat care înconjoară uretra masculină;
- lungimea mai mare a uretrei masculine.

Factorii de risc asociați cu ITU la bărbații sănătoși includ relațiile sexuale cu o parteneră infectată, actul sexual anal, deși adesea acești factori sunt prezenți la bărbații cu ITU. Majoritatea tulpinilor uropatogene care infectează bărbații tineri sunt foarte virulente, ceea ce sugerează că tractul urinar la bărbații sănătoși este relativ rezistent la infecție.

Etapele inițiale care duc la o infecție urinară necomplicată, discutate anterior, apar probabil și la majoritatea persoanelor care dezvoltă o infecție urinară complicată. Factorii care predispun indivizii la o ITU complicată o fac, în general, prin obstrucția sau staza fluxului de urină, prin facilitarea intrării uropatogenilor în tractul urinar prin ocolirea mecanismelor normale de apărare a gazdei, prin furnizarea unui nidus pentru o infecție care nu poate fi tratată cu ușurință cu antibiotice sau care compromite sistemul imunitar al gazdei (Tabelul 2).[7] Este mai probabil ca infecțiile urinare să aibă o evoluție complicată în cadrul afectării apărării gazdei, așa cum se întâmplă în cazul sondării urinare, refluxului vezico-ureteral, obstrucției căilor urinare, neutropeniei și deficienței imunitare. Diabetul zaharat este asociat cu mai multe sindroame de ITU complicate, incluzând abcesul renal și perirenal, pielonefrita emfizematoasă și cistita, necroza papilară și pielonefrita xantogranulomatoasă.[8] Factorii determinanți ai virulenței uropatogenilor sunt mai puțin importanți în patogeneza infecțiilor urinare complicate, în comparație cu infecțiile urinare necomplicate. Cu toate acestea, infecția cu uropatogeni multirezistenți este mai probabilă în cazul ITU complicate.

TABELUL 2. Categoriile de ITU

Cistita acută necomplicată la femeile sănătoase
Cistita acută recurentă necomplicată la femeile sănătoase
Pielonefrita acută necomplicată la femeile sănătoase
Infecția complicată a tractului urinar*
- ITU la sexul masculin
- Sarcina
- Diabet zaharat slab controlat
- Obstrucție sau alt factor structural: urolitiază, tumori maligne, stricturi uretrale și ureterale, diverticuli vezicali, chisturi renale, fistule, conducte ileale, alte devieri urinare
- Anomalie funcțională: vezică neurogenă, reflux vezico-ureteral
- Corpi străini: cateter permanent, stent ureteral, tub de nefrostomie
- Alte afecțiuni: Insuficiență renală, transplant renal, imunosupresie, uropatogeni multirezistenți, uropatogeni asociați asistenței medicale (include infecția dobândită în spital/dobândită într-un centru de îngrijire a persoanelor vârstnice), infecția legată de prostatită, infecția tractului urinar superior la un adult, altul decât o femeie sănătoasă, altă anomalie funcțională sau anatomică a tractului urinar

Bacteriuria asimptomatică

Etiologie

Infecțiile urinare superioare și inferioare necomplicate sunt cauzate cel mai adesea de *E. coli*, prezentă în proporție de 70-95%, și de *Staphylococcus saprophyticus*, prezent în 5% până la mai mult de 20% din cazuri. Alte organisme sunt mai puțin frecvente (Tabelul 3).[7] *S. saprophyticus* nu provoacă decât foarte rar pielonefrită acută.[9] La femeile negravide, izolarea lactobacililor, a enterococilor, a streptococilor de grup B și a stafilococilor coagulazo-negativi, alții decât *S. saprophyticus*, reprezintă cel mai adesea o contaminare a probei de urină[10], cu excepția cazului în care se găsesc în urina evacuată din al doilea jet, iar pe urocultură crește un număr mare la femeile simptomatice.

O gamă mai largă de bacterii poate provoca infecții urinare complicate, iar multe dintre acestea sunt rezistente la agenții antimicrobieni cu spectru larg de acțiune. Deși *E. coli* este cea mai frecventă, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp. aeruginosa*, enterococii și *S. aureus* reprezintă o proporție relativ mai mare de cazuri, în comparație cu infecțiile urinare necomplicate (Tabelul 3).[7] Proporția de infecții fungice, în special cu *Candida spp.*, este în creștere. Pacienții cu afecțiuni cronice, cum ar fi leziunile măduvei spinării și vezica urinară neurogenă, au o probabilitate mai mare infecții polimicrobiene și multirezistente la mai multe medicamente.

Investigații paraclinice – date generale

Pentru a pune diagnosticul de ITU la un pacient simptomatic, ne putem folosi de câteva instrumente paraclinice: **testul cu bandeletă reactivă**, **examenul sumar de urină** și **urocultura.**

Înțelegerea parametrilor testului cu bandeletă reactivă este foarte importantă pentru interpretarea rezultatelor. Numai membrii familiei Enterobacteriaceae convertesc nitrații la nitriți. Dacă o femeie cu cistită acută bea multe lichide și urinează des, este mai puțin probabil ca testul pentru nitriți să fie pozitiv, chiar dacă *E. coli* este prezent. Testul pentru esteraza leucocitară detectează această enzimă din leucocitele polimorfonucleare urinare ale gazdei, chiar dacă acestea sunt intacte sau lizate. Concluziile unor recenzii recente susțin că testul cu bandeletă reactivă confirmă diagnosticul de cistită la un pacient cu suspiciune clinică înaltă, oricare dintre cele două teste (nitriți sau esteraza leucocitară) poate fi interpretat ca rezultat pozitiv. Hematuria poate sugera, de asemenea, diagnosticul de ITU. Un rezultat negativ pentru nitriți și esteraza leucocitară la același pacient trebuie să-l îndrume pe clinician spre un alt diagnostic și/sau la recoltarea de urină pentru urocultură. Un test cu bandeletă reactivă cu rezultat negativ nu este suficient de sensibil pentru a exclude bacteriuria la o gravidă, la care este important ca toate episoadele de bacteriurie să fie detectate. Rezultatele testului cu bandeletă sunt înalt specifice la bărbați și înalt sensibile la cei proveniți din azile de bătrâni.

Examinarea urinei la microscopul optic evidențiază piurie în aproape toate cazurile de cistită și hematurie în aproximativ 30% din cazuri.

TABELUL 3. Etiologia bacteriană a ITU

Agent uropatogen	Procentajul apariției uropatogenului (%) ITU necomplicate	 ITU complicate
Organisme Gram negative		
Escherichia coli	70-95	21-54
Proteus mirabilis	1-2	1-10
Klebsiella spp.	1-2	2-17
Citrobacter spp.	<1	5
Enterobacter spp.	<1	2-10
Pseudomonas aeruginosa	<1	2-19
Altele	<1	6-20
Organisme Gram pozitive		
Stafilococi coagulazo-negativi (*Staphylococcus saprophyticus*)	5-20 sau >20	1-4
Enterococi	1-2	1-23
Streptococi de grup B	<1	1-4
Staphylococcus aureus	<1	1-2
Altele	<1	2

TABELUL 4. Criteriile bacteriologice de diagnostic al ITU

Situație clinică	UFC/ml	
Urină recoltată din micțiune spontană	Femei	Bărbați
E. coli, Staph. saprophyticus, Enterobacteriaceae altele decât *E. coli*	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
Enterococcus, C. urealyticum, Ps. aeruginosa, Staph. aureus	$\geq 10^4$	$\geq 10^3$
Urină recoltată din sonda urinară	$\geq 10^5$	$\geq 10^5$
Urină recoltată direct din bazinet sau din vezica urinară	$\geq 10^2$	$\geq 10^2$

Standardul de aur pentru diagnosticul ITU este **urocultura**; din păcate, rezultatele uroculturii nu sunt disponibile imediat, iar identificarea unui anumit patogen poate necesita un timp mai îndelungat (48-72 de ore). Studiile efectuate pe femei cu simptome de cistită acută au arătat că pentru acest diagnostic un prag de bacterii formatoare de colonii $>10^2$ UFC/ml este mai sensibil (95%) și mai specific (85%) decât un prag de 10^5 UFC/ml. La bărbați, nivelul minim pentru indicarea infecției este de 10^3 UFC/ml dar limita acceptată este de 10^5 UFC/ml. (Tabelele 4, 5). Proba de urină este frecvent contaminată cu flora microbiană a uretrei distale, vaginului și pielii. Această floră bacteriană de contaminare va crește în cantitate mare dacă urina este lăsată la temperatura camerei. În cele mai multe cazuri, dacă pe o urocultură cresc mai multe specii de bacterii, aceasta este contaminată, excepție fiind sondarea/cateterizarea pe termen lung, retenția cronică de urină sau prezența unei fistule între tractul urinar și tractul gastrointestinal sau genital.

Consultul urologic și evaluarea tractului urinar trebuie să fie luate în considerare la pacienții care prezintă simptome sau semne de obstrucție urinară, urolitiază, masă palpabilă la nivelul flancurilor abdominale sau urosepsis. În mod similar, o astfel de evaluare ar trebui să fie luată în considerare pentru acei pacienți cu prezumție de infecție necomplicată, care nu au avut

TABELUL 5. Elemente de diagnostic al ITU

Număr de colonii (pe ml)	Leucociturie	Simptome*	Situație clinică
$<10^2$	Absentă	Absente	Fără ITU
		Prezente	ITU cu virusuri sau *Chlamydia*
	Prezentă	Absente	Piurie sterilă
		Prezente	Infecție cu *Neisseria, Chlamydia* sau *Ureaplasma*
10^2-10^5	Absentă	Absente	Colonizare
		Prezente	*Neisseria, Chlamydia,* imunodepresie (leucopenie)
	Prezentă	Absente	La cei necateterizați: bacteriurie asimptomatică, tratament anterior cu antibiotice
			La cei cateterizați: infecție urinară
		Prezente	La cei necateterizați: ITU
			La cei cateterizați: ITU
$>10^5$	Absentă	Absente	Bacteriurie asimptomatică, contaminare
		Prezente	ITU
	Prezentă	Absente	Bacteriurie asimptomatică
		Prezente	ITU

* Diagnosticul pozitiv al ITU se face pe baza simptomelor clinice, al bacteriuriei și leucocituriei. Însă, bacteriuria și leucocituria trebuie întotdeauna interpretate în funcție de simptomele clinice.

un răspuns clinic satisfăcător după 72 de ore de tratament, pentru a exclude factorii complicanți.

Examenul ecografic renal poate detecta dimensiunea și conturul rinichilor și vezicii urinare, prezența unei mase sau a unui abces renal, a anumitor calculi renali și ureterali, hidronefroza care sugerează o uropatie obstructivă și un volum crescut de urină postmicțional – reziduul vezical.[11]

O radiografie abdominală simplă [rinichi, uretere, vezică urinară (RUV)] poate vizualiza calculii radioopaci de-a lungul tractului urogenital, în special calculii ureterali proximali și distali, care pot fi ratați la ecografie.

Cu toate acestea, ecografia renală și RUV sunt mai puțin sensibile decât CT și Uro-CT pentru detectarea multor afecțiuni la pacienții cu ITU complicată. CT oferă detalii anatomice fine și este astfel studiul superior pentru evaluarea inflamației focale, a abceselor și a maselor renale sau perirenale, precum și a calculilor radioopaci și radiotransparenți. Cu toate acestea, CT are și cel mai mare profil de risc, expunând pacientul atât la substanța de contrast intravenos, cât și la radiații ionizante.[11] CT spirală fără substanță de contrast este o metodă rapidă, sigură și sensibilă de evaluare a pacienților cu suspiciune de calculi renali. Procedurile imagistice cu radioizotopi nu au niciun rol în evaluarea adulților cu ITU, deși sunt utile la copiii cu pielonefrită.

Diferențierea între sindromul ITU joase și sindromul ITU înalte se poate face utilizând criterii clinice cu o probabilitate de peste 80%, dacă este exclusă vaginita.

Infecțiile urinare joase se manifestă prin **sindromul cistitic recent instalat** – disurie, polachiurie, arsuri uretrale, micțiuni imperioase, tenesme vezicale, dureri suprapubiene, emisie de urini tulburi, urât mirositoare, apărute în absența febrei (indicator al invaziei organelor parenchimatoase). Uneori poate exista și hematurie macroscopică, de obicei terminală, fără cheaguri, expresie a inflamației peretelui vezical. În acest caz, trebuie excluse prin examene suplimentare tumorile vezicale. La vârstnici, incontinența urinară cu debut sau agravare recente poate fi semn de ITU joasă.

Infecțiile urinare înalte (pielonefrita acută) sunt sugerate de durerile lombare (cu/fără iradiere, uneori cu caracter de colică nefretică) asociate cu febră (>38 °C) și frison. Pot fi prezente simptome digestive reflexe (grețuri/vărsături) și uneori tulburări de micțiune, sindrom cistitic. Examenul clinic relevă sensibilitate la palparea și percuția zonei costo-vertebrale. Febra, deși este caracteristică pielonefritei acute, poate lipsi în formele ușoare, la debut, la pacienții imunodeprimați sau vârstnici. La acești pacienți trebuie înregistrate semnele vitale, deoarece instabilitatea hemodinamică și creșterea frecvenței pulsului și a respirațiilor pot semnala instalarea sepsisului urinar.

Examenul clinic inițial al pacientului cu ITU trebuie să includă obligatoriu examenul ginecologic la femei, care poate evidenția factori patogenici ai ITU (vaginita, boala inflamatorie pelviană, prolapsul genital) și tușeul rectal la bărbați, la care poate fi decelată o afecțiune prostatică (hipertrofia benignă a prostatei, prostatită sau cancer prostatic) care participă la patogenia ITU.

Severitatea și gravitatea ITU sunt importante pentru stabilirea conduitei terapeutice inițiale (Tabelul 6).

ITU severe sunt acelea care evoluează cu durere intensă, stare generală alterată – intoleranță digestivă,

TABELUL 6. Indicatorii severității și gravității ITU

Indicatori ai severității	Indicatori ai gravității – scorul qSOFA	
Febră >38,5°C	Frecvența respiratorie >22/min.	1 punct
Durere intensă	Tensiunea arterială <100 mm Hg	1 punct
Toleranță digestivă redusă (greață, vărsături)	Confuzie, alterarea gândirii	1 punct
Somnolență		
Creatinina serică >1,2 mg/dL	**Scorul qSOFA** ≥2 → Sepsis	

TABELUL 7. Mijloacele terapeutice în ITU

Mijloace de tratament	Indicații
Măsuri generale de profilaxie	Tuturor pacienților cu ITU, indiferent de forma clinică
Tratament antibiotic	Tuturor pacienților cu ITU simptomatică Bacteriurie asimptomatică la gravide, înainte de intervenții urologice
Tratament imunomodulator	ITU cu recurențe frecvente
Tratament adjuvant	ITU recurente Bacteriurie asimptomatică fără indicație de antibioterapie

febră înaltă (>39,5°C) și/sau creatinina serică mare. În general, necesită internare și tratament parenteral.

ITU grave sunt cele complicate cu sepsis, definit ca o disfuncție potențial letală produsă de un răspuns dereglat al gazdei la infecție. Scorul qSOFA [*quick Sequential of (sepsis related) – Organ Failure Assessment*] evaluează riscul de deces intraspitalicesc al bolnavilor cu infecții. Este obținut prin adunarea punctelor acordate, câte unul pentru >22 respirații/minut, tensiunea arterială >100 mm Hg și gândirea alterată. Scorul qSOFA ≥2 indică un risc mare de deces și impune monitorizarea și tratamentul disfuncției organelor în condiții de terapie intensivă.

Spitalizarea este indicată în ITU înalte și în cele complicate, fie severe, fie când durerea nu poate fi controlată, vărsăturile împiedică hidratarea sau creatinina serică este mare.

TABELUL 8. Măsurile generale de profilaxie ITU (aplicabile tuturor pacienților)

Aportul lichidian suficient pentru asigurarea unei diureze de 2 000 ml/24 de ore
Micțiuni frecvente
Evitarea întârzierii micțiunii după apariția senzației de a urina
Micțiunea în poziție șezând
Micțiunea postcoitală
Conservarea microbiotei uro-vaginale*
- Evitarea diafragmelor, a tampoanelor vaginale și a spermicidelor anticoncepționale
- Ștergerea după defecație dinspre uretră spre anus
- Toaleta intimă cu săpun cu pH neutru
- Tratamentul topic cu estrogeni al vaginitei atrofice

Evitarea constipației și a dismicrobismului intestinal*
Indicații strict justificate ale instrumentării tractului urinar
Corectarea obstrucției tractului urinar

*inclusiv prin evitarea antibioterapiei prelungite, repetate și cu antibiotice cu spectru larg

Principiile de tratament al ITU

Obiectivele tratamentului ITU sunt eradicarea bacteriuriei, prevenirea extinderii infecției la parenchimul renal, prevenirea/reducerea frecvenței recurențelor și ameliorarea simptomelor. Majoritatea cazurilor de infecții urinare pot fi tratate în ambulatoriu.

Mijloacele de tratament al ITU sunt (Tabelul 7):

- profilactice (adresate apariției și recurenței ITU);
- etiologice (antibioterapievizând uropatogenul);
- imunomodulatoare;
- adjuvante (adresate ameliorării mecanismelor de apărare antiinfecțioase ale pacientului).

Măsurile generale de profilaxie a ITU le sunt recomandate tuturor pacienților cu ITU. Aportul de lichide, suficient pentru a asigura o diureză mai mare de 2 l/zi, uniform repartizată în cursul zilei, este o măsură nespecifică centrală în îngrijirea pacienților cu ITU, deoarece favorizează îndepărtarea germenilor prin efectul mecanic de spălare al fluxului urinar, crescând și frecvența micțiunilor, ceea ce previne stagnarea urinei în vezică și proliferarea germenilor. Micțiunile nu vor fi amânate după apariția nevoii de a urina și eliminarea completă a urinei va fi favorizată de micțiunea în poziție șezândă. Igiena regiunii periuretrale și conservarea microbiotei urogenitale prin micțiune postcoitală, evitarea diafragmelor și spermicidelor anticoncepționale, evitarea tampoanelor intravaginale și a ștergerii dinspre anus spre anterior după defecație, toaleta intimă cu săpun cu pH neutru, tratamentul cu estrogeni al vaginitei atrofice de menopauză sunt utile (Tabelul 8).

Tratamentul etiologic (antibioterapia) va fi prezentat la fiecare formă clinică de ITU.

Tratamentul imunomodulator al ITU are ca principiu creșterea titrului de anticorpi la suprafața uroteliului, pentru a reduce aderența uropatogenilor, urmărind scăderea frecvenței și gravității ITU. Preparatul disponibil în România, Urovaxom™, este obținut din extracte de tulpini de *E. coli* inactivate prin căldură. Studiile controlate cu număr relativ mic de participanți susțin reducerea frecvenței recidivelor ITU joase și a necesarului de antibiotice. Astfel, Urovaxom™ poate fi o opțiune în ITU joase recurente. Urovaxom™ este administrat pe cale orală, o tabletă/zi, inițial continuu 90 de zile, apoi după 90 de zile pauză, trei doze de rapel a câte 10 zile pe lună. O altă opțiune terapeutică disponibilă în UE este Strovac™ cu administrare intramusculară. Acesta conține *E. coli* $7{,}5\times10^8$, *Morganella morganii* $3{,}75\times10^7$, *Proteus mirabilis* $3{,}75\times10^7$, *Klebsiella pneumoniae* $1{,}5\times10^8$, *Enterococcus faecalis* $2{,}5\times10^7$, inactivați și prezentați ca suspensie injectabilă în fiole de 0,5 ml. Schema recomandată este de 3 fiole la 1-2 săptămâni, intramuscular.

Tratamentul adjuvant este indicat în bacteriuria asimptomatică și în ITU recurente. Extractele de afine roșii (merișor, îndeosebi cel american) ar reduce aderența și mobilitatea uropatogenilor prin interacțiune cu fimbriile și flagelii. Nu există confirmarea efectului clinic în studii controlate mari, nici pentru extractele de merișor, nici pentru combinațiile lor cu alte substanțe care ar potența reducerea aderenței (D-manoză, albastru de metilen). Totuși, pot fi prescrise pentru a reduce frecvența recidivelor în ITU necomplicate recidivante. Studiile disponibile sugerează un posibil efect pentru doze mari de asemenea extracte în perioadele acute ale bolii și un efect modest sau nesemnificativ statistic în ceea ce privește prevenirea recidivelor.

Hipuratul de metenamină este antiseptic urinar, care acționează prin generarea de formaldehidă prin hidroliza în urina acidă (pH <6) a metenaminei, în timp ce hipuratul reduce pH-ul urinar prin formarea de acid hipuric. Doza administrată este de 1 g × 2/zi, pe cale orală. Nu a fost descrisă rezistență microbiană la metenamină, însă uropatogenii producători de urează nu sunt sensibili la acțiunea acesteia deoarece alcalinizează urina, împiedicând hidroliza la formaldehidă. În studii clinice, metenamina a fost superioară placebo, dar inferioară antibioterapiei pentru profilaxia pe termen lung a ITU, la pacienți cu ITU recurente fără anomalii ale tractului urinar sau vezică neurologică.

Forme clinice de ITU

Mai mulți autori au împărțit formele clinice de ITU astfel:

1. Bacteriuria asimptomatică
2. ITU necomplicate
    - 2.1. Cistită acută la femei tinere
    - 2.2. Cistită acută recurentă la femei tinere
    - 2.3. Pielonefrită acută necomplicată la femei tinere
3. ITU complicate
    - 3.1. Infecții asociate cateterismului urinar
    - 3.2. Prostatită acută
    - 3.3. Prostatită cronică
    - 3.4. Abces renal
    - 3.5. Chist renal infectat
    - 3.6. Piocistită
    - 3.7. Necroză papilară
    - 3.8. Pielonefrită emfizematoasă
    - 3.9. Pielonefrită xantogranulomatoasă
    - 3.10. Malacoplakie renală
4. ITU la populații speciale
    - 4.1. Pacienți transplantați renal
    - 4.2. Pacienți cu leziuni ale măduvei spinării
    - 4.3. Pacienți cu calculi renali
    - 4.4. Gravide
    - 4.5. Pacienți cu boală cronică de rinichi (BCR)
5. ITU cu organisme mai puțin frecvente
    - 5.1. Tuberculoză urogenitală
    - 5.2. Infecția cu bacilul Calmette-Guérin
    - 5.3. ITU fungice
    - 5.4. ITU virale
    - 5.5. ITU parazitare

BACTERIURIA ASIMPTOMATICĂ

Sintagma *bacteriurie asimptomatică* se referă la izolarea bacteriilor dintr-o probă de urină recoltată în mod corespunzător de la o persoană fără simptome de ITU.

Epidemiologie

Prevalența bacteriuriei asimptomatice în rândul femeilor sănătoase crește odată cu înaintarea în vârstă, de la aproximativ 1% în rândul școlarilor la >20% în rândul celor cu vârsta de peste 80 de ani care locuiesc în comunitate[12–14]. Ea se corelează cu activitatea sexuală; ca exemplu, prevalența este mai mare în rândul femeilor căsătorite aflate la premenopauză decât în rândul călugărițelor de aceeași vârstă (4,6 vs. 0,7%)[15]. Femeile gravide și cele care nu sunt gravide au o prevalență similară (2-7%)[14]. La femeile tinere și sănătoase, bacteriuria asimptomatică este tranzitorie; rareori durează mai mult de câteva săptămâni.

Prevalența în rândul femeilor cu diabet zaharat este de 8-14% și, de obicei, este corelată cu durata și prezența complicațiilor pe termen lung ale diabetului, mai degrabă decât cu parametrii metabolici de control al diabetului[16].

Bacteriuria asimptomatică este rară în rândul bărbaților tineri sănătoși[17]. În rândul bărbaților cu vârsta de peste 75 de ani care locuiesc în comunitate, prevalența este de 6-15%[14]. Bărbații cu diabet zaharat nu par să aibă o prevalență mai mare a bacteriuriei decât cei fără[18].

Diagnostic și tratament

Bacteriuria asimptomatică este frecventă și, în general, benignă[19,20]. Uropatogenii cauzali sunt aceiași cu cei care produc ITU în populația generală. Screeningul pentru bacteriuria asimptomatică și tratamentul acesteia nu sunt justificate.[19] La femeile tinere cu ITU recurentă, bacteriuria asimptomatică poate fi protectoare împotriva recurenței simptomatice, iar tratamentul poate crește riscul de astfel de recurențe.[21] Cu toate acestea, pacientele cu risc ridicat de recurențe și de complicații grave, incluzând femeile însărcinate, și pacienții supuși tratamentului urologic, intervențiilor chirurgicale justifică abordarea mai agresivă a diagnosticului și tratamentului. Strategiile actuale de management al pacienților cu transplant renal, inclusiv profilaxia antimicrobiană pe termen lung, ajută la prevenirea atât a bacteriuriei asimptomatice, cât și a ITU simptomatice.[19] Unii autori recomandă tratamentul bacteriuriei asimptomatice descoperite la pacienții cu afecțiuni anatomice sau anomalii funcționale ale tractului urinar, la diabetici și la cei cu bacterii care scindează ureea (de exemplu, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*).[20]

Bacteriuria asimptomatică la pacienții sondați în spitale și în centrele de îngrijire pe termen lung, deși în general este benignă, reprezintă un rezervor mare de agenți patogeni urinari, care crește riscul de infecție încrucișată în rândul pacienților purtători de sondă urinară și poate duce la utilizarea frecventă și necorespunzătoare a antimicrobienelor, cu rezistențe la antibiotice cu adevărat problematice.[22]

ITU NECOMPLICATE

Cistita acută la femeile tinere

Epidemiologie

Cistita acută necomplicată este principala formă de manifestare a ITU la femeile sănătoase[10,23]. Aproximativ 10% din femeile tinere active sexual și aflate în perioada de premenopauză au un episod de ITU pe an, și 60% din totalul femeilor au cel puțin un episod de ITU în viață. Între 2 și 5% din femei au episoade recurente de ITU. Un studiu efectuat pe o populație formată din femei aflate la facultate a raportat că după primul episod de cistită, 21% din ele au prezentat a doua infectare în decurs de 6 luni[24]. La femeile în perioada de postmenopauză, cu vârsta între 55 și 75 de ani, aflate în *Group Health Cooperative*, incidența ITU a fost de 7 infecții per 100 pacientă-an; în 24 de luni, 7% au avut un episod de ITU, 1,6% au avut două episoade și 1% au avut cel puțin 3 episoade[25]. Cistita acută este asociată cu o morbiditate considerabilă pe termen scurt[26]. Femeile aflate în mediul universitar au raportat că simptomele au persistat în medie 6,1 zile,[27] iar pentru pacientele care s-au prezentat în ambulatoriu, simptomele au avut o durată de 4,9 zile, 63% dintre acestea raportând că activitățile cotidiene au fost întrerupte din cauza infecției urinare[28]. Cu toate acestea, chiar dacă multe femei sunt afectate și au infecții recurente, nu există morbiditate pe termen lung.

ITU acute necomplicate sunt foarte rare la bărbații sănătoși, incidența fiind de <0,1% pe an.

Tabloul clinic. Diagnosticul pozitiv

Femeile cu cistită acută necomplicată prezintă, în general, debut acut de disurie, urinare frecventă, nevoia imperioasă de a urina sau durere suprapubiană. Hematuria (microscopică sau macroscopică) este frecventă la femeile cu ITU.

Diagnosticul definitiv de infecție urinară necesită prezența unei bacteriurii semnificative, pentru care standardul tradițional este de 10^5 sau mai mulți uropatogeni pe mililitru de urină evacuată. În general, urocultura nu este indicată la femeile cu cistită necomplicată, deoarece istoricul pacientei s-a dovedit a fi foarte fiabil în stabilirea diagnosticului[29], organismele patogene sunt comune, iar rezultatul uroculturii devine disponibil de obicei doar după ce au fost luate deciziile terapeutice.

Diagnosticul diferențial

Atât procesele infecțioase, cât și cele neinfecțioase pot provoca simptome de disurie, frecvență, urgență micțională, durere suprapubiană și/sau hematurie[30].

Vaginita – la femeile cu disurie, prezența secrețiilor vaginale sau a mirosului, pruritului, dispareuniei și absența polakiuriei sau a nevoii imperioase de urinare trebuie să determine luarea în considerare a vaginitei. Cauzele vaginitei includ infecția cu *Candida spp.*, *Trichomonas vaginalis* și vaginoza bacteriană[31].

Uretrita – evaluarea uretritei este justificată la femeile active sexual cu disurie, în special la cele

TABELUL 9. Antibioterapia orală pentru tratamentul cistitei acute necomplicate

Medicament	Doza și interval	Linia de tratament	Comentarii
Nitrofurantoină • Monohidrat/ macrocristale • Macrocristale	 100 mg la 12 ore 50 mg la 6 ore	1	Mai puțin eficientă împotriva *Proteus spp.*
TMP-SMX	160/800 mg la 12 ore	1	Dacă se folosește în sarcină (nu este autorizat), a se evita în primul trimestru
Trimetoprim	100 mg la 12 ore	1	Dacă se folosește în sarcină (nu este autorizat), a se evita în primul trimestru
Fosfomicină	3 000 mg (doză unică)	1	Mai puțin eficientă decât fluorochinolonele sau TMP-SMX
Pivmecilinam	400 mg la 12 ore	1	Disponibilitate redusă în unele țări din Europa; nu este disponibil în America de Nord. Este asociat cu rezistență minimă și efecte adverse reduse, dar are o eficacitate mai mică decât alți agenți terapeutici.
Cefpodoximă proxetil	100 mg la 12 ore	1	Comparabilă cu TMP-SMX, dar este inferioară unui regim de 3 zile cu ciprofloxacină[39]
Amoxicilină-clavulanat	500/125 mg la 12 ore	1	Inferior unui regim de 3 zile cu ciprofloxacină[23]
Amoxicilină	500 mg la 12 ore	1	Se folosește numai când se știe că agentul patogen este sensibil la amoxicilină sau în tratamentul empiric al cistitei necomplicate în sarcină
Fluorochinolone Ciprofloxacină Ciprofloxacină cu distribuție întârziată Levofloxacină Ofloxacină	 250 mg la 12 ore 500 mg la 24 ore 250 mg la 24 ore 200 mg la 12 ore	2	A se evita fluorochinolonele, pe cât posibil, în sarcină, la mamele care alăptează și la persoanele sub 18 ani. Deși sunt foarte eficiente, ar trebui considerate a doua linie de tratament, pentru a se păstra capacitatea lor de a acționa asupra unor infecții mai grave. Mai mult, în SUA, FDA a afirmat că riscurile pe care le are un tratament sistemic cu fluorochinolone depășesc beneficiile acestora în cazul cistitei necomplicate.

cu piurie la sumarul de urină, dar fără bacteriurie. Cauzele uretritei la femei includ *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.*, virusul *Herpes simplex* și iritanții neinfecțioși, cum ar fi un gel contraceptiv[31].

Sindromul vezicii urinare dureroase – este un diagnostic de excludere la femeile care au un disconfort continuu legat de vezica urinară, cu disurie, frecvență micțională și/sau nevoia imperioasă de a urina, dar fără dovezi de infecție sau altă cauză identificabilă.

Boala inflamatorie pelviană – durerea abdominală inferioară sau pelviană și febra sunt cele mai frecvente constatări clinice la pacientele cu boală inflamatorie pelviană, deși poate fi prezentă și disuria. Constatările de secreție endocervicală mucopurulentă sau sensibilitate la mișcarea cervicală la examenul pelvian sunt puternic sugestive pentru acest diagnostic.

Tratament

E. coli în infecțiile urinare necomplicate este adesea rezistent la sulfonamide și amoxicilină, iar rezistența în creștere este observată, de asemenea, pentru trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) și cotrimoxazol la tulpinile urinare descoperite la pacienții veniți în ambulatoriu în SUA, Canada și Europa.[32-34] În SUA, ratele de rezistență la cotrimoxazol în rândul tulpinilor de *E. coli* care cauzează infecții urinare necomplicate variază de la 15% la 42% în diferite regiuni[32], cu o variație similară în rândul țărilor europene și în Brazilia[33]. Multe dintre organismele *E. coli* rezistente la medicamente sunt clonale și s-a emis ipoteza că acestea pătrund în medii noi prin intermediul produselor contaminate ingerate de către rezidenții comunității.[35] Prevalența rezistenței *E. coli* la nitrofurantoină este, în general, mai mică de 5%, deși nitrofurantoina este inactivă împotriva *Proteus spp.* și a unor *Enterobacter* și *Klebsiella spp.* Fluorochinolonele rămân active împotriva majorității tulpinilor de *E. coli* care provoacă cistită necomplicată, deși rezistența este în creștere în multe zone ale lumii.[32,33] Într-un studiu recent de sensibilitate antimicrobiană efectuat pe mai mult de 12 milioane de tulpini izolate de *E. coli* provenite de la pacienți văzuți în ambulatoriile din SUA, rezistența la fluorochinolone a crescut de la 3% la 17% în 10 ani.[36] În plus, infecțiile cauzate de tulpini producătoare de β-lactamaze cu spectru extins (ESBL) sunt din ce în ce mai numeroase, chiar și în cadrul ITU necomplicate.

Tratamentul recomandat al cistitei acute necomplicate este rezumat în Fig. 1 și Tabelul 9. Ghidurile actualizate ale *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) subliniază importanța luării în considerare

MANAGEMENTUL CISTITEI ACUTE

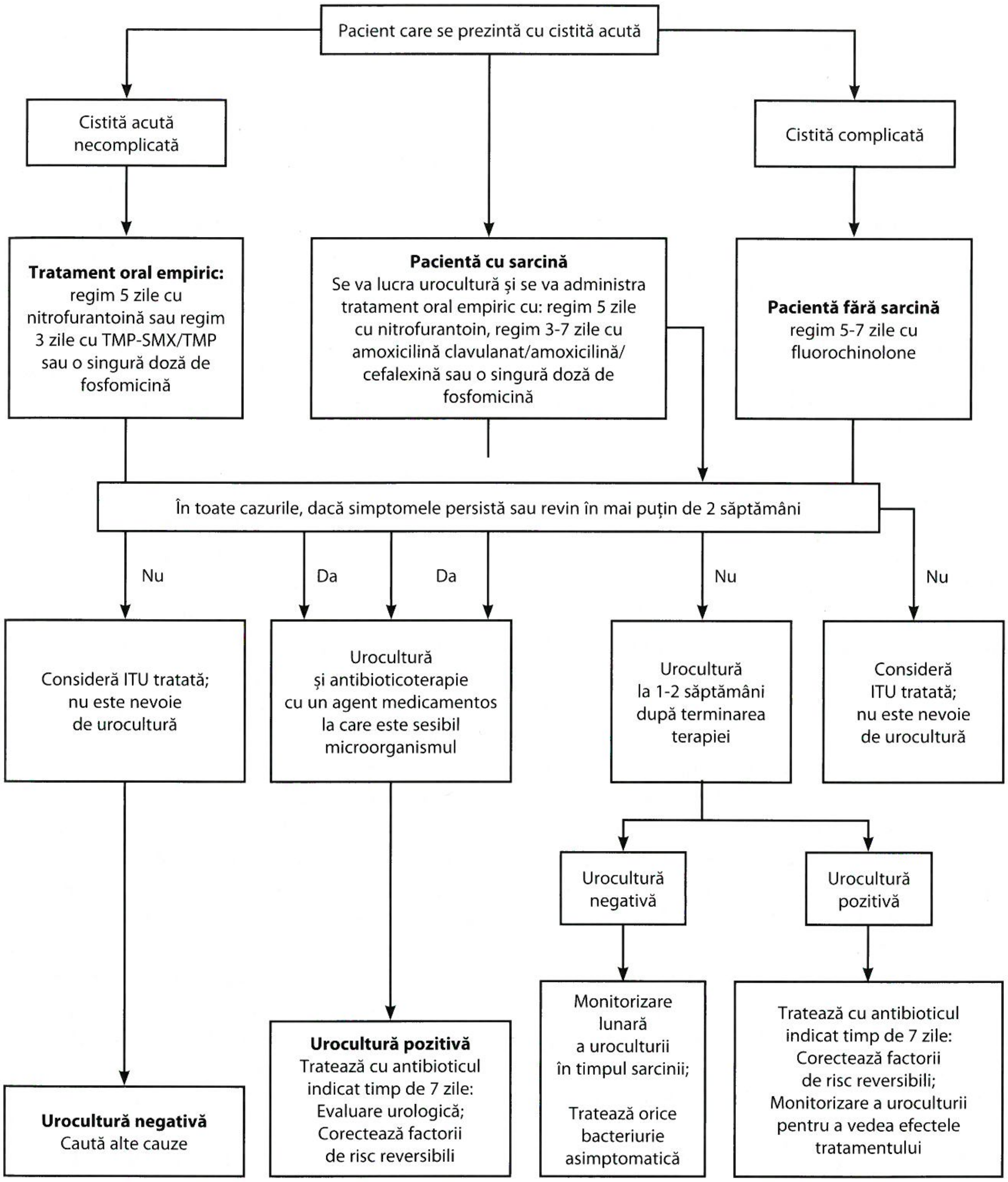

Pacient care se prezintă cu cistită acută
Cistită acută necomplicată
Cistită complicată
Tratament oral empiric: regim 5 zile cu nitrofurantoină sau regim 3 zile cu TMP-SMX/TMP sau o singură doză de fosfomicină
Pacientă cu sarcină Se va lucra urocultură și se va administra tratament oral empiric cu: regim 5 zile cu nitrofurantoin, regim 3-7 zile cu amoxicilină clavulanat/amoxicilină/cefalexină sau o singură doză de fosfomicină
Pacientă fără sarcină regim 5-7 zile cu fluorochinolone
În toate cazurile, dacă simptomele persistă sau revin în mai puțin de 2 săptămâni
Nu
Da
Da
Nu
Nu
Consideră ITU tratată; nu este nevoie de urocultură
Urocultură și antibioticoterapie cu un agent medicamentos la care este sesibil microorganismul
Urocultură la 1-2 săptămâni după terminarea terapiei
Consideră ITU tratată; nu este nevoie de urocultură
Urocultură negativă
Urocultură pozitivă
Monitorizare lunară a uroculturii în timpul sarcinii; Tratează orice bacteriurie asimptomatică
Tratează cu antibioticul indicat timp de 7 zile: Corectează factorii de risc reversibili; Monitorizare a uroculturii pentru a vedea efectele tratamentului
Urocultură negativă Caută alte cauze
Urocultură pozitivă Tratează cu antibioticul indicat timp de 7 zile: Evaluare urologică; Corectează factorii de risc reversibili

FIGURA 1. Algoritmul de management al cistitei acute

a efectelor adverse ecologice ale agenților antimicrobieni (adică selecția pentru colonizare sau infectare cu organisme multidrog-rezistente, așa-numitele daune colaterale) atunci când se alege un regim de tratament.[37] Regimurile de scurtă durată sunt recomandate ca tratament de prima linie pentru cistita acută necomplicată, datorită eficacității comparabile, complianței mai bune, costului mai mic și efectelor adverse mai puține decât în cazul regimurilor mai lungi.[38] Având în vedere natura benignă a cistitei necomplicate, împreună cu frecvența sa ridicată, ghidurile IDSA acordă o pondere egală riscului de efecte adverse ecologice și eficacității medicamentului în cadrul recomandărilor.

Nitrofurantoina este bine tolerată și are o eficacitate bună atunci când este administrată de două ori pe zi timp de 5 zile și are o tendință scăzută de apariție a efectelor adverse ecologice.[40] În ciuda preocupărilor legate de prevalența ridicată a rezistenței la TMP-SMX, această combinație rămâne foarte eficientă, fiind ieftină și bine tolerată. Fosfomicina este, de asemenea, considerată un regim de prima linie, datorită propensiunii sale scăzute pentru efecte adverse ecologice, chiar dacă pare a fi inferioară din punct de vedere clinic față de TMP-SMX și fluorochinolone.[37] Mai mult, atât nitrofurantoina, cât și fosfomicina par să aibă un rol de agenți terapeutici eficienți împotriva infecțiilor urinare cu *E. coli* ESBL.[41,42]

Pivmecilinamul, o penicilină cu spectru de acțiune extins pe Gram negativi, utilizată numai pentru tratamentul infecțiilor urinare, este o alegere adecvată pentru terapie în regiunile în care este disponibil (unele țări europene), datorită rezistenței minime și tendinței de a nu produce daune colaterale, dar ratele de eficacitate sunt considerabil mai mici decât în cazul altor agenți recomandați.[37] Pivmecilinamul poate avea un rol și în tratamentul uropatogenilor producători de ESBL.[43]

Alegerea unui agent antimicrobian ar trebui să fie individualizată pe baza istoricului de alergii și de complianță al pacientului, modelelor de practică locală, prevalenței rezistenței în comunitatea locală (dacă este cunoscută), disponibilității, costului și gradului de confort al pacientului și al furnizorului în ceea ce privește riscul crescut de eșec al tratamentului asociat cu utilizarea unui agent antimicrobian, care poate provoca mai puține daune colaterale, dar care este mai puțin eficace decât un alt medicament.[37] Dacă un agent antimicrobian de primă intenție nu este o alegere bună din cauza unuia sau mai multora dintre acești factori, fluorochinolonele sau β-lactaminele sunt alternative rezonabile, deși este de preferat să se reducă la minimum utilizarea acestora, din cauza preocupărilor legate de efectele adverse ecologice.[37] Astfel, deși fluorochinolonele (cu o durată de 3 zile) sunt foarte eficiente în tratamentul cistitei, mulți experți recomandă ca acestea să fie considerate terapie de linia a doua pentru cistita necomplicată, pentru a contribui la păstrarea utilității lor în tratamentul altor infecții.[37] Mai mult, în SUA, *Food and Drug Administration* (FDA) a declarat că riscurile date de fluorochinolonele sistemice depășesc beneficiile acestora pentru cistita necomplicată. În general, antibioticele β-lactamice au fost inferioare TMP-SMX sau fluorochinolonelor în regimuri de aceeași durată.[23]

Deși antibioticele β-lactamice orale cu spectru larg (de exemplu, cefiximă, cefpodoximă, cefprozil, cefaclor, amoxicilină-clavulanat) demonstrează o activitate *in vitro* împotriva majorității uropatogenilor care cauzează cistita necomplicată, datele clinice sunt puține. Studii recente au demonstrat că ratele de vindecare cu regimuri de 3 zile de amoxicilină-clavulanat[44] sau cefpodoximă proxetil[39] au fost mai mici decât un regim de 3 zile de ciprofloxacină. În plus, există preocupări cu privire la posibilitatea apariției unor efecte adverse ecologice cu cefalosporine orale cu spectru larg, așa cum s-a observat în cazul cefalosporinelor parenterale, deși, din nou, există puține date.

Terapia simptomatică – simptomele cistitei acute simple trebuie să răspundă la terapia antimicrobiană în 48 de ore. De fapt, disuria este de obicei diminuată în câteva ore după începerea tratamentului antimicrobian[45]. Între timp, pentru unii pacienți cu disurie severă, un analgezic urinar, cum ar fi fenazopiridina orală, fără prescripție medicală, de trei ori pe zi, la nevoie, poate fi util pentru ameliorarea disconfortului. O cură de două zile este de obicei suficientă pentru răspunsul simptomatic la terapia antimicrobiană și pentru a minimiza inflamația. Fenazopiridina nu trebuie utilizată cronic, deoarece poate masca simptomele care necesită evaluare clinică.

Pacienți cu anomalii urologice – în multe cazuri, pacienții cu anomalii funcționale sau anatomice subiacente ale tractului urinar (cum ar fi un cateter permanent, un stent uretral, vezica urinară neurogenă, nefrolitiază) au simptome sistemice (precum febră sau disreflexie autonomă) în contextul unei infecții urinare și, astfel, sunt tratați ca având o infecție urinară complicată.

Considerăm că este rezonabil ca pe cei care par să aibă doar cistită acută simplă, fără simptome ale tractului superior sau simptome sistemice, să îi tratăm cu prudență, așa cum am subliniat mai sus. Totuși, deoarece acești pacienți nu au fost incluși în studiile de eficacitate ale regimurilor pe care le folosim pentru cistita simplă, îi monitorizăm cu atenție pentru eșecul tratamentului (de exemplu, simptome persistente după inițierea tratamentului empiric) și urmărim uroculturile inițiale, pentru a ne asigura că regimul ales empiric a fost adecvat. În plus, deoarece duratele antimicrobienelor enumerate mai sus nu au fost bine studiate la pacienții cu disfuncție urologică, este rezonabilă o durată mai lungă a tratamentului (de exemplu, una-două săptămâni, în funcție de agentul ales). De asemenea, este rezonabil să existe un prag mai mic pentru a trata acești pacienți ca având o infecție urinară complicată (de exemplu, pentru simptome mai subtile de pielonefrită sau infecție sistemică).

În plus, pot fi justificate și alte măsuri de tratament în afară de terapia antimicrobiană. Printre acestea se numără cateterizarea intermitentă mai frecventă, schimbarea unui cateter permanent înainte de obținerea unei uroculturi (în special dacă acesta a fost montat mai mult de una sau două săptămâni) ori un consult urologic și/sau ginecologic.

Monitorizarea și reevaluarea

Uroculturile de monitorizare nu sunt necesare la pacienții cu cistită acută simplă ale căror simptome se rezolvă la administrarea de antimicrobiene. Pentru pacienții care au avut hematurie la prezentarea inițială, trebuie repetată o analiză de urină la câteva săptămâni după tratamentul antimicrobian, pentru a evalua dacă există hematurie persistentă.

Pacienții care au simptome persistente după 48-72 de ore de terapie antimicrobiană empirică sau care au simptome recurente la câteva săptămâni de la tratament ar trebui să fie supuși unei evaluări suplimentare pentru alte afecțiuni potențiale care ar putea cauza aceste simptome și pentru factorii ce ar putea compromite răspunsul clinic. Aceasta include o urocultură, dar și un tratament empiric cu alt agent antimicrobian. Tratamentul ulterior trebuie adaptat la profilul de sensibilitate al organismului cauzal izolat. În cazul în care simptomele persistă în cadrul tratamentului antimicrobian adecvat, poate fi necesară evaluarea urologică și o radiografie (în general cu tomografie computerizată), pentru a evalua dacă există anomalii anatomice care ar putea interfera cu răspunsul la tratamentul antimicrobian.

Cistita acută recurentă necomplicată la femeile tinere

ITU recurentă se referă la ≥două infecții în șase luni sau ≥trei infecții într-un an.

Epidemiologie

Cistita simplă recurentă este frecventă în rândul femeilor, chiar și în rândul femeilor tinere, sănătoase, care au tractul urinar normal din punct de vedere anatomic și fiziologic. Într-un studiu efectuat pe femei studente cu primul episod de cistită, 27% au prezentat cel puțin o recidivă confirmată prin cultură în cele șase luni care au urmat infecției inițiale, iar 2,7% au avut a doua recidivă în aceeași perioadă[46]. Atunci când prima infecție este cauzată de *E. coli*, femeile par să aibă o probabilitate mai mare de a dezvolta al doilea episod de cistită în decurs de șase luni decât cele cu prima infecție cauzată de un alt microorganism[24]. Într-un studiu finlandez efectuat pe femei cu vârste cuprinse între 17 și 82 de ani care au avut cistită cu *E. coli*, 44% dintre acestea au avut o recidivă în decurs de un an[47]. Incidența autoraportată a cistitei rămâne ridicată chiar și la femeile în vârstă[48].

Factorii de risc

Factorii de risc comportamentali – raporturile sexuale și utilizarea diafragmei spermicide sunt factori de risc puternici și independenți pentru cistita acută simplă[1]. Chiar și utilizarea prezervativului acoperit cu spermicid este asociată cu un risc crescut[49,50]. Într-un studiu mare de tip caz-martor al femeilor cu și fără antecedente de cistită recurentă, frecvența actului sexual a fost cel mai puternic factor de risc într-o analiză multivariată[2]. Alți factori de risc identificați au fost:

- Utilizarea de spermicide în ultimul an
- Un nou partener sexual în ultimul an
- Prima ITU la vârsta de 15 ani sau înainte de această vârstă
- Mama cu antecedente de infecții urinare.

Ultimele două asocieri reprezintă o dovadă în plus că factorii ereditari pot fi importanți la unele femei cu cistită recurentă, așa cum se arată mai jos. Nu au fost identificate asocieri cu modelele de golire a vezicii urinare pre- și post-*coitum*, frecvența urinării, obiceiurile de urinare întârziată, modelele de ștergere, spălăturile vaginale, utilizarea de căzi cu hidromasaj, utilizarea frecventă a colanților sau a dresurilor, indicele de masă corporală[2].

Factorii urologici – în rândul femeilor aflate la postmenopauză, factorii urologici sunt asociați cu recidiva. Într-un studiu caz-martor efectuat pe 149 de femei sănătoase aflate la postmenopauză cu antecedente de cistită recurentă și 53 de femei fără antecedente de cistită, s-a constatat că cei trei factori mecanici și/sau fiziologici enumerați mai jos sunt puternic asociați cu recurența[51].

- Incontinența urinară (41 față de 9% pentru cazuri și, respectiv, martori).
- Prezența unui cistocel (19 vs. 0%).
- Urină reziduală post-evacuare (28 vs. 2%).

O relație de cauzalitate este incertă. De remarcat, acest studiu nu a evaluat asocierea relațiilor sexuale cu recurența la femeile aflate în postmenopauză.

În schimb, într-un studiu efectuat pe 213 femei aflate la premenopauză (100 cu antecedente de cistită recurentă și 113 fără), nu au existat diferențe între cazuri și grupul martor în ceea ce privește lungimea uretrei, urina reziduală post-evacuare sau caracteristicile de golire a urinei[52].

Factorii biologici sau genetici – studiile sugerează că femeile cu cistită recurentă au o predispoziție crescută la colonizarea vaginală cu uropatogeni, chiar și în timpul perioadelor asimptomatice, în comparație cu femeile fără antecedente de recurență[53-57]. Aceasta pare să rezulte parțial dintr-o propensiune mai mare a coliformilor uropatogeni de a adera la celulele uroepiteliale ale acestor femei[58-62].

Determinanții genetici par să explice această predispoziție de bază la unele femei. Fenotipul nesecretor este suprareprezentat în rândul fetelor și femeilor cu cistită recurentă[63–65]. Celulele uroepiteliale de la femeile care nu secretă antigene de grupă sangvină ABH prezintă o aderență sporită a *E. coli* uropatogenă, în comparație cu celulele de la secretoare[66]. Celulele uroepiteliale ale nesecretorilor exprimă selectiv receptori glicolipidici globoseriali unici care se leagă de *E. coli* uropatogenă, ceea ce poate oferi o explicație biochimică pentru înclinația nesecretorilor de a dezvolta ITU recurente[67]. Asocierea dintre fenotipul nesecretor și cistita recurentă poate fi mai puțin importantă la femeile care au alți factori de risc puternici pentru cistita recurentă, cum ar fi utilizarea spermicidelor sau relațiile sexuale frecvente[68].

Diagnosticul pozitiv

Cistita recurentă se referă la ≥ două infecții în șase luni sau ≥ trei infecții într-un an. Multe femei cu cistită recurentă raportează un istoric de episoade recurente de apariție acută a simptomelor tipice, care includ disurie, frecvență urinară, nevoie imperioasă de a urina și durere suprapubiană. În astfel de cazuri, diagnosticul de cistită recurentă este evident, iar alte teste de urină pentru stabilirea diagnosticului nu sunt necesare. Cu toate acestea, unele femei atribuie cistitei simptome urinare nespecifice sau cronice, deși cauzele neinfecțioase ale acestor simptome pot fi mai probabile; în astfel de cazuri, testarea urinei în timpul unui episod simptomatic este utilă pentru a susține sau a infirma diagnosticul de cistită.

Deși nu este necesară în toate cazurile, urocultura se efectuează în timpul unui episod acut de cistită, în contextul în care există factori de risc pentru rezistență antimicrobiană sau infecție severă. La femeile cu cistită recurentă, utilizarea recentă a antibioticelor este potențial un factor de risc primar pentru rezistența antimicrobiană.

Distincția dintre reinfecție și recidivă

Pentru femeile care prezintă recurențe rapide sau foarte frecvente ale cistitei după tratament, este util să se încerce să se facă distincția clinică între episoadele care reflectă o reinfecție (adică o nouă infecție după eradicarea celei anterioare) sau o recidivă (adică reapariția infecției anterioare, care a fost eradicată incomplet). Infecția recidivantă justifică o evaluare urologică amplă.

Cistita recurentă este definită în mod arbitrar ca fiind o recidivă, în cazul în care recidiva are loc în termen de două săptămâni de la finalizarea tratamentului pentru infecția inițială și tulpina uropatogenului infectant este aceeași. În schimb, cistita recurentă care apare la mai mult de două săptămâni după tratament este considerată o reinfecție, chiar dacă uropatogenul infectant este același cu cel inițial.

Atunci când se documentează o urocultură fără creștere bacteriană semnificativă între cele două episoade de cistită la un pacient care a renunțat la antibiotice sau când episoadele recurente sunt cauzate de o tulpină uropatogenă diferită de cea inițială, recurența este, de asemenea, clasificată ca o reinfecție.

Majoritatea recidivelor de cistită simplă par a fi reinfecții. Chiar și infecția repetată cu aceeași tulpină uropatogenă este în concordanță cu o reinfecție; tulpina care a infectat inițial poate persista în flora fecală după eliminarea din tractul urinar, recolonizând ulterior introitul și vezica urinară și, în cele din urmă, provocând cistită recurentă[69]. De fapt, studiile prospective pe termen lung au demonstrat că tulpinile de *E. coli* sunt capabile să provoace cistită recurentă 1-3 ani mai târziu, în ciuda tratamentului adecvat și dispariției organismului în uroculturile repetate înainte de apariția următoarei infecții. Cu toate acestea, majoritatea recidivelor apar în primele trei luni de la infecția inițială[70,71].

Tratamentul

În cazul în care reapariția are loc în decurs de una-două săptămâni de la tratament, trebuie să se ia în considerare un uropatogen rezistent la unele antimicrobiene și trebuie efectuată o urocultură, urmată de tratament cu un regim alternativ. Este rezonabil să se trateze recidivele ulterioare la fel ca infecția inițială, deși dacă recidiva este în decurs de 6 luni, ar trebui să se ia în considerare un alt medicament de prima linie decât cel utilizat inițial, în special dacă s-a utilizat TMP-SMX, din cauza probabilității de rezistență.[10]

Scopul managementului pe termen lung al cistitei recurente ar trebui să fie îmbunătățirea calității vieții, minimizând în același timp expunerea la antimicrobiene.[10] Femeile cu cistită recurentă pot beneficia de modificarea comportamentului (Fig. 2), cum ar fi evitarea spermicidelor, creșterea aportului de lichide și asigurarea micțiunii postcoitale, deși beneficiul acestor practici nu a fost dovedit prin studii de înaltă semnificație. Datele privind eficacitatea sunt puține, dar direcționarea către mecanismul de blocare al aderenței *Enterobacteriacee* cu pulbere de D-manoză este o altă modalitate de economisire a antimicrobienelor utilizată de unele femei pentru a preveni ITU.[72] Deși produsele din merișoare sunt utilizate pe scară largă de către femei ca măsură preventivă pentru ITU recurentă, studiile randomizate, controlate cu placebo (RCTs) nu au arătat niciun beneficiu al sucului de merișoare.[73] Ambele produse au nevoie de doze mari de produs, depășind de obicei valorile recomandate ca suplimente alimentare, dar nu avem niște cifre acceptate și dovedite prin prisma medicinei bazate pe dovezi. Femeilor care nu doresc să încerce sau nu

TABELUL 10. Antibioterapia profilactică a recurențelor ITU

Medicament	Doză	Frecvență
Profilaxie continuă		
Nitrofurantoină	50 sau 100 mg	Zilnic
TMP-SMX	40/200 mg	Zilnic
TMP-SMX	40/200 mg	De 3 ori pe săptămână
Trimetoprim	100 mg	Zilnic
Cefaclor	250 mg	Zilnic
Cefalexină	125 sau 250 mg	Zilnic
Norfloxacină	200 mg	
Profilaxie postcoitală		
Nitrofurantoină	50 sau 100 mg	Doză unică
TMP-SMX	40/200 mg	Doză unică
TMP-SMX	80/200 mg	Doză unică
Cefalexină	250 mg	Doză unică
Ciprofloxacină	125 mg	Doză unică
Norfloxacină	200 mg	Doză unică
Ofloxacină	100 mg	Doză unică

obțin niciun beneficiu din abordările precedente, ar trebui să li se ofere profilaxie antimicrobiană.

S-a demonstrat că profilaxia antimicrobiană reduce riscul de cistită recurentă cu aproximativ 95% (Tabelul 10, Fig. 2).[27] Profilaxia trebuie luată în considerare pentru femeile care prezintă trei sau mai multe infecții în decurs de 12 luni sau ori de câte ori femeia consideră că viața ei este afectată negativ de recurențele frecvente. Au fost utilizate mai multe abordări, inclusiv profilaxia continuă, profilaxia postcoitală și autotratamentul intermitent (care este de fapt o metodă de tratament precoce).[10] La femeile aflate în postmenopauză cu ITU recurentă, estradiolul intravaginal este eficient, probabil prin normalizarea florei vaginale, ceea ce reduce riscul de colonizare coliformă a vaginului.[74] Această abordare oferă o alternativă la strategiile antimicrobiene (Fig. 2).

Sunt în curs de dezvoltare multe abordări promițătoare de economisire a antimicrobienelor pentru a viza în mod specific căile de virulență, ceea ce ar putea preveni agenții uropatogeni să provoace boli, fără a modifica căile de comensalitate intestinală, microbiota intestinală. Terapiile anti-virulență vizează procesele care sunt esențiale pentru patogeneza ITU, dar care nu sunt necesare pentru procesele esențiale de creștere și diviziune celulară (ținte ale antimicrobienelor convenționale).[6]

Pielonefrita acută necomplicată

Epidemiologie

Pielonefrita este o modalitate de prezentare mult mai rară a ITU decât cistita. Raportul între episoadele de pielonefrită și cele de cistită este situat între 1:18 și 1:29 la femeile cu infecții recurente[27]. Cea mai mare incidență este la femeile cu vârsta între 20 și 30 de ani. Pielonefrita se asociază cu o morbiditate substanțial mai mare; spitalizarea este necesară pentru aproximativ 20% din femeile neînsărcinate[75]. Semnele de severitate, de exemplu sepsisul, sunt rar întâlnite în absența factorilor de risc suplimentari. Pielonefrita acută este o complicație a sarcinii în 1-2% din cazuri. Când această complicație apare la sfârșitul trimestrului II sau la începutul trimestrului III, poate avea loc nașterea prematură[76]. Pielonefrita acută neobstructivă este o cauză rară de insuficiență renală. În cele câteva studii care au atribuit insuficiența renală pielonefritei acute, pacientele erau vârstnice[77] sau aveau comorbidități suplimentare, cum ar fi diabetul zaharat sau infecția cu HIV[78]. Cicatricile renale reprezintă o complicație a pielonefritei, întâlnită la femeile care s-au prezentat cu manifestări severe. Un studiu italian a raportat că cicatricile renale au fost identificate prin tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică la 29% dintre femeile care au necesitat spitalizare; cicatricile renale au fost descoperite la controlul efectuat la 6 luni de la data externării[79]. Într-un studiu desfășurat în Israel, 30% din femeile dintr-o cohortă de 203 paciente internate cu diagnosticul de pielonefrită acută au fost rechemate la control pe o perioadă de 10-20 de ani după externare; cicatricile renale au fost descoperite la 46% dintre aceste femei cu ajutorul scintigrafiei cu technețiu (Tc) 99m–acid dimercaptosuccinic. Cu toate acestea, cicatricile renale nu au fost asociate cu hipertensiunea sau insuficiența renală[80].

Tabloul clinic. Diagnosticul pozitiv

Pielonefrita acută este sugerată de febră (temperatura ≥38 °C), frisoane, dureri în flanc și/sau lombe, cu/fără iradiere anterioară, greață și vărsături și sensibilitate în unghiul costo-vertebral. Simptomele cistitei sunt prezente în mod variabil. Ele pot varia de la

MANAGEMENTUL CISTITEI RECURENTE LA FEMEILE SĂNĂTOASE

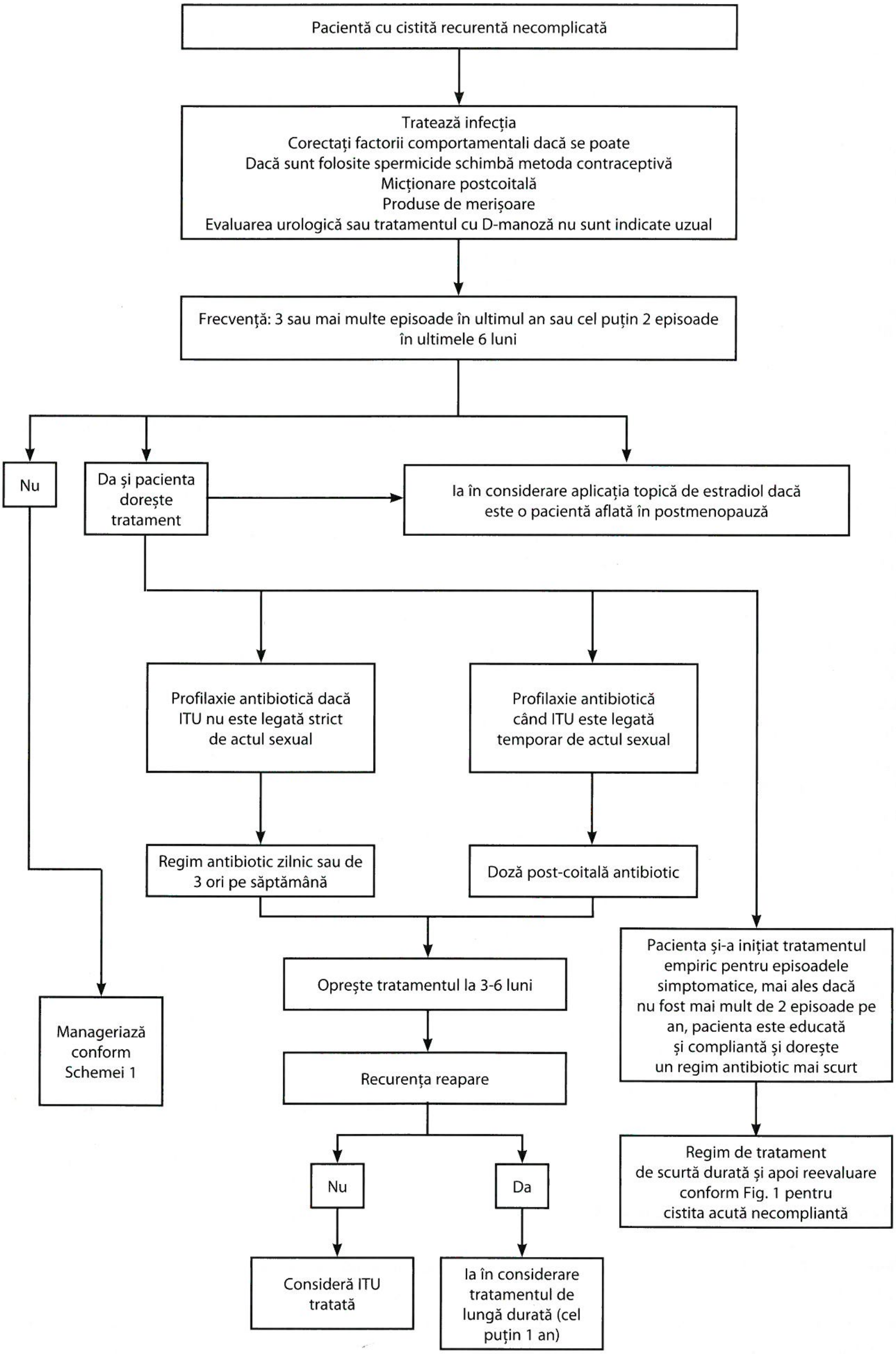

Pacientă cu cistită recurentă necomplicată
Tratează infecția
Corectați factorii comportamentali dacă se poate
Dacă sunt folosite spermicide schimbă metoda contraceptivă
Micționare postcoitală
Produse de merișoare
Evaluarea urologică sau tratamentul cu D-manoză nu sunt indicate uzual
Frecvență: 3 sau mai multe episoade în ultimul an sau cel puțin 2 episoade în ultimele 6 luni
Nu
Da și pacienta dorește tratament
Ia în considerare aplicația topică de estradiol dacă este o pacientă aflată în postmenopauză
Profilaxie antibiotică dacă ITU nu este legată strict de actul sexual
Profilaxie antibiotică când ITU este legată temporar de actul sexual
Regim antibiotic zilnic sau de 3 ori pe săptămână
Doză post-coitală antibiotic
Oprește tratamentul la 3-6 luni
Pacienta și-a inițiat tratamentul empiric pentru episoadele simptomatice, mai ales dacă nu fost mai mult de 2 episoade pe an, pacienta este educată și compliantă și dorește un regim antibiotic mai scurt
Manageriază conform Schemei 1
Recurența reapare
Regim de tratament de scurtă durată și apoi reevaluare conform Fig. 1 pentru cistita acută necompliantă
Nu
Da
Consideră ITU tratată
Ia în considerare tratamentul de lungă durată (cel puțin 1 an)

FIGURA 2. Algoritmul de management în cistita acută necomplicată recurentă

MANAGEMENTUL PIELONEFRITEI ACUTE ȘI A ITU COMPLICATE

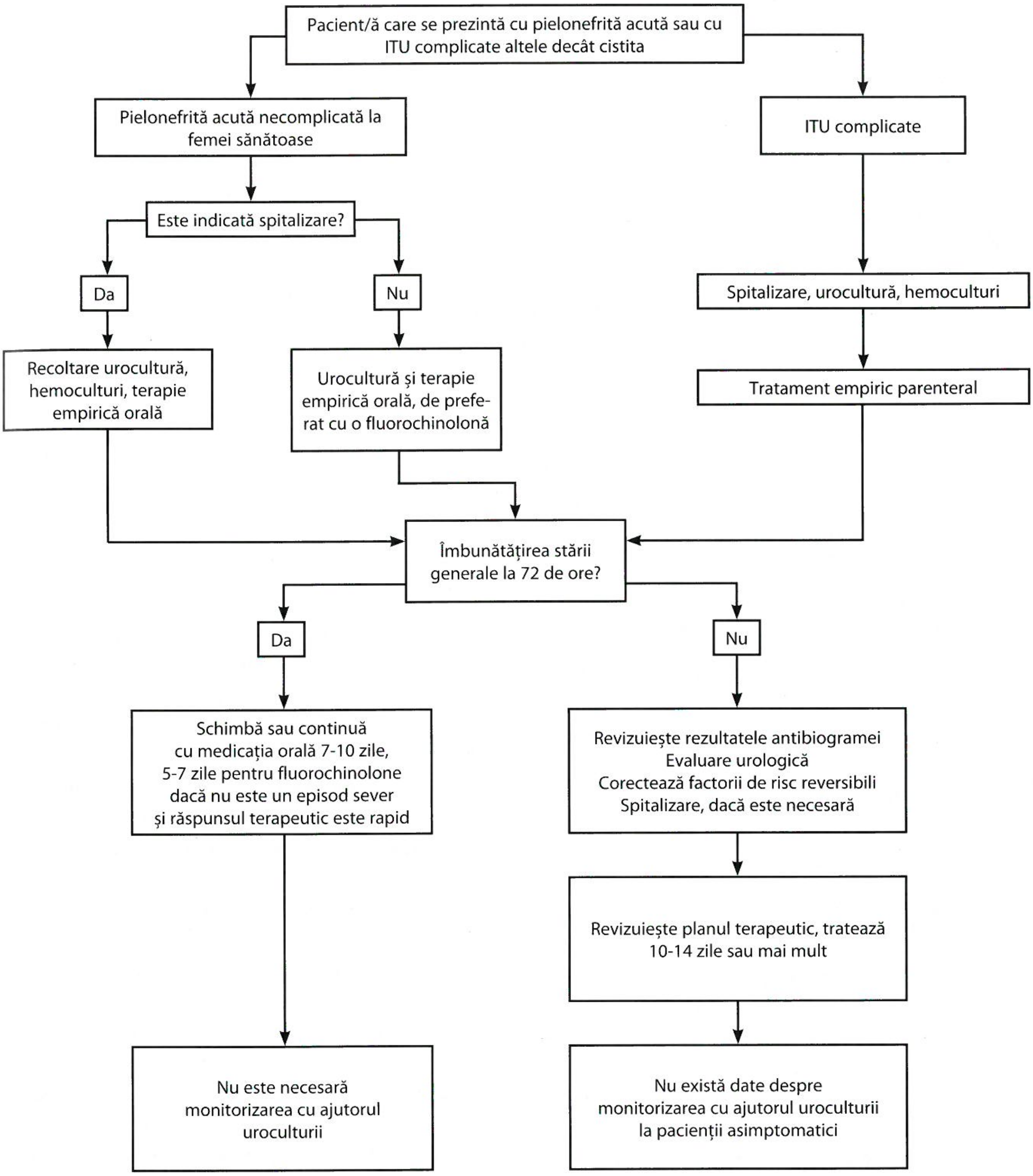

Pacient/ă care se prezintă cu pielonefrită acută sau cu ITU complicate altele decât cistita
Pielonefrită acută necomplicată la femei sănătoase
ITU complicate
Este indicată spitalizare?
Da
Nu
Spitalizare, urocultură, hemoculturi
Recoltare urocultură, hemoculturi, terapie empirică orală
Urocultură și terapie empirică orală, de preferat cu o fluorochinolonă
Tratament empiric parenteral
Îmbunătățirea stării generale la 72 de ore?
Da
Nu
Schimbă sau continuă cu medicația orală 7-10 zile, 5-7 zile pentru fluorochinolone dacă nu este un episod sever și răspunsul terapeutic este rapid
Revizuiește rezultatele antibiogramei
Evaluare urologică
Corectează factorii de risc reversibili
Spitalizare, dacă este necesară
Revizuiește planul terapeutic, tratează 10-14 zile sau mai mult
Nu este necesară monitorizarea cu ajutorul uroculturii
Nu există date despre monitorizarea cu ajutorul uroculturii la pacienții asimptomatici

FIGURA 3. Algoritmul de management în pielonefrita acută necomplicată și ITU complicate

o boală ușoară până la un sindrom de sepsis cu sau fără șoc septic și leziune renală acută. Piuria este aproape întotdeauna prezentă, dar cilindrii leucocitari, sugestivi pentru ITU, sunt rareori observați. Colorația Gram a sedimentului urinar poate ajuta la diferențierea infecțiilor cu germeni Gram pozitivi de cele cu Gram negativi, ceea ce poate influența terapia empirică. Urocultura, care trebuie efectuată la toate femeile cu pielonefrită acută, va avea 10^5 UFC/ml sau mai mulți uropatogeni la aproximativ 95% dintre paciente, iar hemocultura poate fi necesară și pozitivă la cele cu forme severe de boală.[81]

La examenul anatomopatologic, rinichiul prezintă o reacție inflamatorie focală cu infiltrate de neutrofile și monocite, leziuni tubulare și edem interstițial. Deși, în general, nu se efectuează investigații imagistice, rinichiul infectat este adesea mărit, iar tomografia computerizată cu substanță de contrast evidențiază opacificarea diminuată a parenchimului afectat, de obicei sub formă de petice, de pană sau de linii.

TABELUL 11. Antibioterapia parenterală în pielonefrita necomplicată și în ITU complicate

Medicament	Doză și interval	Linia de tratament
Ceftriaxonă	1 000–2 000 mg la 24 de ore	1
Cefepimă	1 000–2 000 mg la 12 ore	1
Fluorochinolone* • Ciprofloxacină • Levofloxacină	 200–400 mg la 12 ore 250–750 mg la 24 de ore	*, 1
Gentamicină* (± ampicilină)	3-5 mg/kg corp la 24 de ore 1 mg/kg corp la 8 ore	*, 1
Ampicilină (+ gentamicină*)	1 000 mg la 6 ore	1
TMP-SMX	160/800 mg la 12 ore	1
Aztreonam	1 000 mg la 8 ore sau la 12 ore	2
Piperacilină-tazobactam	3375 mg la 6 ore sau la 8 ore	2
Imipenem-cilastatină*,%	250–500 mg la 6 ore sau la 8 ore	%, *
Meropenem%	500 mg la 8 ore	%
Ertapenem%	1 000 mg la 24 de ore	%
Ceftolozan/tazobactam	1 500 mg la 8 ore	2
Ceftazidimă/avibactam	2 500 mg la 8 ore	2
Vancomicină#	1 000 mg la 12 ore	#

*A se evita, pe cât posibil, în sarcină; %Se recomandă când sunt suspectate sau se știe că infecția este cu Enterobacteriacee cu ESBL. Ertapenemul nu este indicat în infecția cu *Pseudomonas*; #Se recomandă dacă este prezentă sau se suspicionează infecția cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA).

Indicațiile pentru internarea în spital includ:

- incapacitatea de a-și menține hidratarea orală sau de a lua medicamente;
- situația socială incertă sau îngrijorarea cu privire la complianța la tratament;
- incertitudinea cu privire la diagnostic;
- boală severă cu febră mare, durere severă și debilitate accentuată.

Tratament

Disponibilitatea antimicrobienelor orale eficiente, în special a fluorochinolonelor, permite terapia orală inițială la pacienții corespunzători sau, în cazul celor care necesită terapie parenterală, conversia în timp util de la terapia intravenoasă la cea orală și reducerea nevoii de spitalizare. Terapia ambulatorie este sigură și eficientă pentru anumiți pacienți care pot fi stabilizați cu terapie parenterală, lichide parenterale și antibiotice în unitatea de îngrijiri de urgență și trimiși acasă cu medicamente orale, antibiotice orale sub supraveghere atentă. Într-un studiu despre pielonefrita acută la femeile adulte, doar 7% au fost spitalizate.[82]

Strategia de management pentru pielonefrita acută necomplicată este prezentată în Fig. 3. Sunt disponibile multe regimuri parenterale (Tabelul 11) și orale (Tabelul 12) eficiente pentru pacienții cu pielonefrită acută necomplicată. Pentru pacienții din ambulatoriu trebuie utilizată o fluorochinolonă orală pentru tratamentul empiric inițial al infecției cauzate de bacili Gram negativi.[37,83] Pot fi utilizați TMP-SMX sau alți agenți, dacă se știe că tulpina infectantă este sensibilă. Dacă din colorația Gram se suspectează enterococi, trebuie adăugată amoxicilina la regimul terapeutic, până la identificarea microorganismului cauzal. Cefalosporinele de a doua și a treia generație par, de asemenea, eficiente, deși datele publicate sunt mai puține. Nitrofurantoina, fosfomicina și pivmecilinamul nu sunt aprobate sau recomandate pentru tratamentul pielonefritei acute necomplicate. Atunci când rezistența antimicrobiană sau intoleranța la medicamentele orale reprezintă o preocupare, se recomandă una sau mai multe doze dintr-un antimicrobian parenteral cu spectru larg, până când se poate evalua activitatea *in vitro*.[37]

Pentru pacienții spitalizați fără dovezi de infecție cu Gram pozitivi, ceftriaxona este eficientă, sigură și ieftină. În cazul în care se suspectează enterococi pe baza colorației Gram, ampicilina plus gentamicină, ampicilina-sulbactam și piperacilina-tazobactam sunt alegeri empirice rezonabile. TMP-SMX nu ar trebui să fie utilizat singur pentru tratamentul empiric al pielonefritei în zonele cu o prevalență mare a rezistenței la această combinație.

Pacienții cu pielonefrită acută necomplicată pot fi trecuți adesea pe terapia orală după 24-48 de ore deși, ocazional, sunt indicate durate mai lungi ale terapiei parenterale la pacienții cu febră ridicată continuă, cu febră severă, dureri în flanc sau greață și vărsături persistente.

Tratamentul pielonefritei acute necomplicate poate fi limitat la 5-7 zile pentru pacienții care au o rezoluție rapidă a febrei și a simptomelor, la scurt

TABELUL 12. Antibioterapia orală în pielonefrita acută necomplicată și în ITU complicate

Medicament	Doză și interval	Linia de tratament	Comentarii
Fluorochinolone • Ciprofloxacină • Ciprofloxacină cu distribuție întârziată • Levofloxacină	 500 mg la 12 ore 1 000 mg la 24 de ore 250–750 mg la 24 de ore	1	Preferate pentru tratamentul empiric; a se evita, pe cât posibil, în sarcină, la mamele care alăptează și la persoanele cu vârsta sub 18 ani
TMP-SMX	160/800 mg la 12 ore	1	A se folosi numai când agentul patogen este sensibil; dacă se folosește în sarcină (nu este aprobat), a se evita primul trimestru de sarcină
Cefpodoximă proxetil	200 mg la 12 ore	1	Datele sunt puține, de aceea se recomandă a se folosi doar când agentul patogen este sensibil
Amoxicilină-clavulanat	500/125 - 875/125 mg la 12 ore	1	A se folosi numai când agentul patogen este sensibil sau împreună cu un antibiotic cu spectru larg când se dorește acoperirea pentru enterococi

timp după inițierea tratamentului. Cu toate acestea, în unele studii, regimurile β-lactaminice mai scurte de 14 zile au fost asociate cu rate de eșec inacceptabil de mari.[83] Un studiu a demonstrat superioritatea unui regim cu ciprofloxacină de 7 zile față de un regim cu TMP-SMX de 14 zile, diferența fiind explicată în întregime de rata mai mare de rezistență a uropatogenilor la TMP-SMX.[9]

Un studiu recent al pacienților cu pielonefrită acută care se prezintă la departamentele de urgență din SUA a demonstrat că prevalența rezistenței la antimicrobiene (rezistența la fluorochinolone și tulpini producătoare de ESBL) este în creștere și că acești pacienți sunt adesea tratați cu medicamente antimicrobiene empirice, care sunt inactive.[84] Autorii concluzionează că în zonele cu rate mari de rezistență la fluorochinolone și cu infecții cu Enterobacteriaceae producătoare de ESBL ar trebui să se ia în considerare tratamentul empiric cu o carbapenemă sau un alt agent care s-a dovedit a fi activ împotriva acestor tulpini rezistente.

Uroculturile uzuale post-tratament la pacienții asimptomatici nu sunt eficiente din punctul de vedere al costurilor, dar culturile trebuie efectuate dacă simptomele persistă sau reapar. Infecțiile recurente se tratează cu o cură de 7-14 zile de antibiotic la care microorganismul este sensibil. La pacienții simptomatici, cu infecție persistentă cu aceeași tulpină, este necesar un tratament de cel puțin 10-14 zile cu un alt antibiotic, iar factorii de risc pentru complicație trebuie căutați și corectați dacă sunt descoperiți.

ITU COMPLICATE

Epidemiologie

Frecvența ITU complicate este variabilă și depinde de modificările urogenitale subiacente[10,19]. Unii pacienți cu o anomalie tranzitorie, de exemplu calculi ureterali complicați de pielonefrită, pot avea doar un episod de ITU. Alți pacienți, inclusiv cei cu cateterizare urinară sau obstrucție persistentă, pot avea episoade recurente de infecție. De exemplu, la bărbații cu disfuncția măduvei spinării la care există cateterizare urinară permanentă, incidența este de 2,72 infecții/1 000 de zile; când micționarea se realizează cu ajutorul cateterizării intermitente, incidența infecției este de 0,41/1 000 de zile[85]. La persoanele instituționalizate cu cateterism urinar pe termen lung, incidența infecțiilor simptomatice este de 3,2/1 000 de zile[86].

ITU complicate sunt o cauză frecventă de internare. Tractul urinar este sursa cea mai comună de bacteriemie din comunitate[87,88], iar cele mai multe episoade de bacteriemie au fost atribuibile ITU complicate[89]. Pacienții care au obstrucții, sondă urinară, tumori în sfera urologică, sau au avut intervenții recente în sfera urinară cu sângerarea mucoasei, au risc mai mare de bacteriemie și sepsis. Tractul urogenital este sursa de infecție la aproximativ 10% din pacienții internați în ATI cu șoc septic[90].

Acești pacienți au și riscul pentru a dezvolta complicații supurative locale, de exemplu abces renal sau perinefretic ori infecție metastatică după bacteriemie, de exemplu artrită, osteomielită sau endocardită. Complicațiile mai grave sunt prezente la pacienții diabetici, imunodeprimați, care au dispozitive urologice inserate pe termen lung sau obstrucție. Insuficiența renală la pacienții cu ITU complicate este atribuibilă anomaliei subiacente sau insuficienței de organ care complică șocul septic, și nu infecției în sine. De exemplu, introducerea de dispozitive pentru a menține o presiune urinară joasă și a preveni refluxul a eliminat, aproape total, riscul de BCR la persoanele cu disfuncție a măduvei spinării, chiar dacă incidența ITU a fost în creștere la acești pacienți[91].

Tabloul clinic. Diagnosticul pozitiv

Pacienții cu ITU complicată pot prezenta semne clasice de cistită și pielonefrită, dar pot avea și simptome vagi sau nespecifice, cum ar fi oboseală, iritabilitate, greață, cefalee și dureri abdominale sau lombare. Cistita acută la persoanele sănătoase, altele decât femeile tinere, este mai probabil să implice o infecție renală sau prostatică ascunsă și poate răspunde slab la un tratament de scurtă durată. Investigații neinvazive pentru localizarea infecțiilor la nivelul rinichiului sau al prostatei lipsesc, astfel încât se face estimarea clinică a riscului. Unii pacienți, cum ar fi diabeticii sau gravidele, au nevoie de atenție specială, din cauza complicațiilor grave posibile dacă tratamentul este inadecvat. Uretrita trebuie să fie exclusă la bărbații cu disurie activi din punct de vedere sexual, prin colorația Gram a secreției uretrale sau evaluarea probei de urină la prima urinare. ITU complicată, ca și în cazul infecției necomplicate, este asociată în general cu piurie și bacteriurie, deși acestea pot fi absente când infecția nu comunică cu sistemul colector.

Urocultura trebuie efectuată întotdeauna la pacienții cu suspiciune de infecție urinară complicată. Definiția de consens a IDSA a infecției urinare complicate este de 10^5 UFC/ml sau mai mult în urina femeilor și de 10^4 UFC/ml sau mai mult la bărbați.[81] La persoanele simptomatice se înregistrează adesea valori mai mici, care ar putea foarte bine să reprezinte un nivel semnificativ de bacteriurie. Prin urmare, poate fi rezonabil să se utilizeze, într-un context clinic particular, un prag al numărului de colonii de uropatogeni de 10^3/ml pentru diagnostic.

Management și tratament

Marea varietate a afecțiunilor de bază, diversitatea agenților bacterieni (Tabelul 2), precum și numărul mic de studii randomizate, fac ca generalizările cu privire la terapia antimicrobiană să fie dificile. Fig. 1 și 3 prezintă în linii mari strategia de management pentru cistita complicată și, respectiv, pentru alte tipuri de ITU complicate.

Decizia de internare a pacienților cu ITU acută complicată trebuie să fie individualizată. Decizia de internare este, de obicei, clară atunci când pacienții sunt septici sau în stare critică. În caz contrar, indicațiile generale pentru tratamentul în regim de internare includ febra ridicată persistentă (de exemplu >38,4 °C) sau durerea, debilitatea accentuată sau incapacitatea de a menține hidratarea orală ori de a lua medicamente pe cale orală. În plus, managementul în regim de internare este justificat atunci când se suspectează obstrucția tractului urinar sau există preocupări cu privire la aderența pacientului.

Managementul în ambulatoriu este acceptabil pentru pacienții cu ITU acută complicată de severitate ușoară-moderată care pot să fie stabilizați, dacă este necesar, cu rehidratare și antimicrobiene, într-o unitate de ambulatoriu sau în departamentul de urgență, și externați cu antimicrobiene orale cu o monitorizare atentă.

Mulți pacienți pot fi gestionați în ambulatoriu. De exemplu, într-un studiu efectuat pe 44 de pacienți cu pielonefrită, dar fără comorbidități majore, o perioadă de observație de 12 ore cu terapie antimicrobiană parenterală în departamentul de urgență, urmată de finalizarea tratamentului cu antimicrobiene orale în ambulatoriu, a fost eficientă pentru 97% dintre ei[92].

Trebuie să se încerce corectarea oricărui defect anatomic, funcțional sau metabolic care stă la baza bolii, deoarece antibioticele singure pot să nu aibă succes.[7] Pentru tratamentul empiric la pacienții cu boală ușoară până la moderată, care pot fi tratați cu medicație orală, fluorochinolonele oferă cel mai larg spectru de activitate antimicrobiană, acoperind majoritatea agenților patogeni și atingând niveluri ridicate în urină și țesutul tractului urinar. O excepție este moxifloxacina, care este posibil să nu atingă concentrații suficiente în urină pentru a fi eficientă în cazul ITU complicate. În cazul în care agentul patogen infectant este cunoscut ca fiind sensibil, TMP-SMX sau alți agenți constituie alegeri terapeutice rezonabile.

Pentru tratamentul inițial la pacienții gravi, spitalizați, sunt disponibili mai mulți agenți antimicrobieni parenterali (Tabelul 11). Agenții cu spectru mai larg prezentați în Tabelul 11 sunt de preferat pentru infecțiile asociate asistenței medicale. *S. aureus* este mai frecvent în cazurile ITU complicate și, dacă se suspectează, regimul terapeutic trebuie să aibă activitate împotriva *S. aureus*. Studiile arată că o proporție mare de tulpini de *S. aureus* izolate, chiar și în comunitate, sunt rezistente la meticilină (MRSA), astfel încât vancomicina trebuie inclusă în regimul de tratament empiric în cazul în care se suspectează prezența acestui germen. Principalele probleme ale managementului infecției urinare complicate includ prevalența tot mai mare a rezistenței la fluorochinolone în mediile instituționale și frecvența infecțiilor enterococice.

Regimul antimicrobian poate fi modificat atunci când tulpina infectantă a fost identificată și se cunosc sensibilitățile la antimicrobiene. Pacienții care primesc terapie parenterală pot fi trecuți pe tratamentul oral după ce se observă ameliorarea clinică. Puține studii evaluează durata tratamentului în populațiile cu ITU complicate. Cu toate acestea, este de dorit să se limiteze durata tratamentului, în special în cazul infecțiilor mai ușoare, pentru a reduce presiunea de selecție pentru flora rezistentă la medicamente. În cadrul unui studiu, ratele de succes clinic și microbiologic după tratament au fost aproape identice la pacienții cu pielonefrită acută sau infecție urinară complicată tratați cu o cură de 5 zile de levofloxacină sau cu o cură de 10 zile de ciprofloxacină.[93] Aceste date sugerează că un regim de 5-10 zile este rezonabil pentru majoritatea pacienților cu ITU complicată, în funcție de severitatea bolii și de starea clinică a acestora; regimurile mai scurte, cum ar fi cel de 5 zile cu o fluorochinolonă urinară, sunt probabil suficiente la pacienții mai puțin severi și la bolnavii infectați cu agenți uropatogeni sensibili la antibioticul utilizat și care au un răspuns rapid la tratament. Ca argument pentru aceasta se poate folosi și scăderea markerilor de inflamație. Un studiu retrospectiv recent de mare amploare asupra bărbaților veterani cu ITU din SUA nu a constatat nicio diferență în ceea ce privește rata de recidivă cu un tratament de 7 zile față de unul mai lung, cu o tendință spre mai multe infecții cu *Clostridioides difficile* la cei tratați mai mult timp.[94] Sunt recomandate cel puțin 10 până la 14 zile de tratament la pacienții care au un răspuns întârziat la tratament.

Culturile uzuale post-tratament nu sunt indicate, decât dacă pacientul este simptomatic, cu excepția femeilor însărcinate (Fig. 1). La bărbați, recurența precoce a ITU cu aceeași specie sugerează o sursă prostatică de infecție și justifică un regim de 4-6 săptămâni, cu o fluorochinolonă (preferabil) sau cu TMP-SMX, în funcție de sensibilitatea la antimicrobiene a tulpinii respective.

Infecția asociată sondajului/ cateterismului urinar

15-25% dintre pacienții din spitalele generale au o sondă uretrală introdusă la un moment dat în timpul spitalizării, iar aproximativ 5-10% dintre rezidenții centrelor de îngrijire îndelungată sunt gestionați cu cateterizare uretrală, în unele cazuri timp de ani de zile[19,22]. Incidența bacteriuriei asociate cu cateterul cu inserție permanentă este de 3-10% pe zi de cateterizare, iar durata cateterizării este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea bacteriuriei asociate cateterului[19].

Bacteriuria asociată cateterismului urinar este cea mai frecventă sursă de bacteriemie cu Gram negativi la pacienții spitalizați. Complicațiile cateterizării pe termen lung (≥30 de zile) includ bacteriuria aproape universală, adesea cu o floră multiplă rezistentă la antibiotice și (pe lângă cistită, pielonefrită și bacteriemie, așa cum se observă în cazul cateterizării pe termen scurt) episoade febrile frecvente, obstrucția cateterului, formarea de calculi asociată cu uropatogeni producători de uree și infecții urogenitale locale. Alte complicații rare includ formarea de fistule și cancerul de vezică urinară. A fost raportată creșterea riscului de mortalitate asociată bacteriuriei dată de cateterismul urinar, însă este dificil de distins rolul cateterului, deoarece majoritatea deceselor se produc la pacienții care au un substrat patologic sever multiplu.

Majoritatea episoadelor de bacteriurie asociată sondei urinare sunt asimptomatice și nu necesită screening sau tratament de rutină, deoarece tratamentul nu reduce complicațiile bacteriuriei și poate duce la rezistența la antimicrobiene[19]. În plus, prezența sau absența piuriei nu diferențiază infecția urinară simptomatică de cea asimptomatică[19]. ITU simptomatice, adesea cauzate de uropatogeni multirezistenți, justifică un tratament cu spectru larg, așa cum a fost descris anterior (Tabelul 11). La un pacient simptomatic cateterizat, o probă de urocultură trebuie să fie obținută de la un cateter proaspăt plasat; dacă acesta era în poziție de câteva zile, biofilmul cateterului poate duce la obținerea de rezultate false ale culturii. În plus, rezultatele clinice sunt îmbunătățite în cazul în care cateterul este înlocuit în momentul tratamentului antimicrobian[95]. Șapte zile este durata recomandată a tratamentului antimicrobian pentru pacienții care au rezoluția promptă a simptomelor și 10-14 zile dacă răspunsul este întârziat[22].

Măsurile preventive sunt indicate pentru a reduce morbiditatea, mortalitatea și costurile infecțiilor asociate cateterului. Strategiile eficiente includ evitarea utilizării sondei când este posibil și, atunci când este necesar, inserarea sterilă, îndepărtarea promptă și respectarea strictă a unui sistem închis de colectare[22,31]. Pașii descriși mai sus au fost raportați în câteva studii, rezultatele fiind favorabile[96,97]. Metaanalizele au arătat că ratele de bacteriurie asociată sondei urinare, cel puțin la pacienții cateterizați mai puțin de două săptămâni, sunt mai mari la pacienții cu un cateter uretral permanent decât la cei cu cateter intermitent sau cu cateterizare suprapubiană[98]. De asemenea, cateterizarea cu prezervativ este preferabilă cateterizării uretrale permanente la bărbații selectați[99]. Deși foarte eficientă în reducerea numărului de cazuri de infecții asociate cateterului, în general, profilaxia cu agenți antimicrobieni sistemici nu este recomandată în mod uzual, din cauza preocupărilor legate de selecția rezistenței la antimicrobiene. Cateterele cu înveliș antimicrobian par a fi eficace în reducerea bacteriuriei asociate cu cateterul la pacienții cateterizați pentru mai puțin de două săptămâni, dar acestea nu s-au dovedit a fi eficiente în reducerea infecției simptomatice.

Pielonefrita emfizematoasă

Pielonefrita emfizematoasă este o variantă necrozantă, fulminantă și potențial letală a pielonefritei acute, cauzată de microorganisme care formează gaze, incluzând *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus mirabilis*[100]. Până la 90% din cazuri apar la pacienții diabetici, iar obstrucția poate fi prezentă. Simptomele sunt sugestive pentru pielonefrită și poate exista o formațiune tumorală la palparea lojelor renale. Deshidratarea și cetoacidoza sunt frecvente. De obicei sunt prezente piuria și urocultura pozitivă.

Gazele sunt detectate prin radiografie abdominală simplă sau cu ajutorul ecografiei. CT este modalitatea de diagnostic de elecție, deoarece poate evidenția și localiza gazul mai bine decât ultrasunetele. Localizarea gazului este importantă, deoarece acesta se poate forma și în cazul unei infecții a sistemului colector obstrucționat infectat sau în cazul unui abces renal.

Antibioticele parenterale cu spectru larg și tratamentul prin drenaj cu cateter percutanat, cu eliberarea obstrucției, pot fi adecvate pentru cazurile mai puțin severe, dar nefrectomia este justificată în cazurile grave și la cei care nu răspund la tratamentul din etapele precedente. Tratamentul medical este asociat cu o mortalitate de 60-80%, care este redusă la 20% sau mai puțin cu intervenția chirurgicală (de exemplu, nefrectomie, drenaj percutanat etc.)[100].

Pielonefrita xantogranulomatoasă

Pielonefrita xantogranulomatoasă este o inflamație granulomatoasă distructivă cronică puțin înțeleasă, mai rară, dar severă, a parenchimului renal, asociată cu obstrucția și infecția tractului urinar[101]. Parenchimul renal este înlocuit cu un infiltrat celular difuz sau segmentar de celule spumoase, care sunt macrofage încărcate cu lipide. Procesul se poate extinde și dincolo de capsula renală, până în retroperitoneu. Patogenia sa pare a fi multifactorială, cu o infecție care complică obstrucția și conduce la ischemie, distrugere tisulară și acumularea de depozite lipidice.

Pacienții cu pielonefrită xantogranulomatoasă sunt în mod caracteristic femei de vârstă medie și au simptome cronice, cum ar fi durerea de flanc, febră, frisoane și stare de rău. Sensibilitatea flancului, o masă palpabilă și tulburările de micțiune sunt frecvente.

Urocultura este de obicei pozitivă cu *E. coli*, alți bacili Gram negativi sau chiar *S. aureus*. În general, CT arată un rinichi mărit și nefuncțional, adesea prezența calculilor și mase cu densitate scăzută, iar în unele cazuri, implicarea structurilor adiacente. Poate fi dificil de distins de boala neoplazică.

Antimicrobienele cu spectru larg de acțiune sunt indicate, dar nefrectomia totală sau parțială este necesară de obicei pentru vindecare.

Abcesul renal

Abcesele corticale și corticomedulare renale și abcesele perirenale apar la 1-10 din 10 000 de internări în spital[102].

Pacienții prezintă de obicei febră, frisoane, dureri lombare sau abdominale și sensibilitate la nivelul unghiului costovertebral, dar pot să nu aibă simptome sau manifestări urinare dacă abcesul nu comunică cu sistemul colector, așa cum se întâmplă adesea în cazul unui abces cortical. Bacteriemia poate fi primară (abces cortical) sau secundară (corticomedulară sau perirenală). Prezentarea clinică poate fi insidioasă și nespecifică, în special în cazul abcesului perirenal, iar diagnosticul poate fi pus tardiv la internarea într-un spital sau chiar la necropsie.

Se recomandă efectuarea unei CT pentru a stabili diagnosticul și localizarea abcesului renal sau perirenal.

Antibioterapia empirică trebuie să fie cu spectru larg și să acopere *S. aureus* și alți uropatogeni care cauzează infecții urinare complicate (Fig. 5, Tabelul 1), și se modifică odată ce se cunosc rezultatele uroculturii.

Abcesul cortical renal (carbuncul renal) este cauzat de obicei de *S. aureus*, care ajunge la rinichi prin răspândire hematogenă. Tratamentul cu antibiotice este de obicei eficient, iar drenajul nu este necesar decât dacă pacientul răspunde greu. În schimb, abcesul corticomedular renal rezultă de obicei din infecția urinară ascendentă în asociere cu o anomalie subiacentă a tractului urinar, cum ar fi uropatia obstructivă sau refluxul vezico-ureteral, și este cauzat în mod obișnuit de specii uropatogene comune, cum ar fi *E. coli* și alți bacili Gram negativi. Astfel de abcese se pot extinde adânc în parenchimul renal, pot să perforeze capsula renală și să formeze un abces perirenal. Tratamentul cu agenți antimicrobieni fără drenaj poate fi eficient, dacă abcesul este mic și anomalia de bază a tractului urinar poate fi corectată. Poate fi necesară aspirarea abcesului, iar nefrectomia poate fi necesară ocazional, la pacienții cu afectare renală difuză sau cu sepsis sever. Abcesele perirenale apar de obicei în contextul obstrucției sau al altor factori de complicație (Tabelul 2) și rezultă din rupturi de abcese intrarenale, diseminare hematogenă sau răspândire de la o infecție contiguă. Uropatogenii cauzali sunt cei care se găsesc de obicei în infecțiile urinare complicate (Tabelul 2), inclusiv *S. aureus* și enterococii; infecțiile polimicrobiene sunt frecvente. Și anaerobii sau *Mycobacterium tuberculosis* pot cauza afecțiunea. Rata de mortalitate, anterior ridicată, a fost redusă prin diagnosticarea și terapia mai precoce. Spre deosebire de celelalte tipuri de abcese renale, drenajul puroiului este piatra de temelie a terapiei, și poate fi indicată nefrectomia.

ITU LA POPULAȚII SPECIALE

ITU la pacienții transplantați renal

ITU reprezintă între 45 și 60% dintre infecțiile care apar la pacienții după transplantul renal[103-105]. La 6 luni după transplant, 17% dintre pacienți au avut cel puțin un episod de ITU, iar la 3 ani post-transplant, 60% dintre femei și 47% dintre bărbați au avut cel puțin un episod de ITU[106]. Incidența este mai mare în perioada imediat post-transplant, când terapia imunosupresoare este mai intensă, infecția poate complica intervenția chirurgicală și când sunt folosite catetere urinare și stenturi ureterale[107-109]. Prezentarea clinică este, de obicei, ca bacteriurie asimptomatică, dar cistita și pielonefrita sunt des întâlnite; între 3 și 14% din episoade sunt asociate cu bacteriemie[105,108,110]. În perioada imediat post-transplant infecția tinde să fie mai severă și să se manifeste mai frecvent ca pielonefrită sau cu bacteriemie[111].

Factorii de risc pentru ITU țin atât de pacient (sexul feminin, diabet zaharat, ITU în perioada de dinaintea transplantării renale, substituția funcției renale prin dializă o perioadă lungă înainte de transplant, boală polichistică renală etc.), cât și de procedură în sine (traumatismul alogrefei, contaminarea rinichilor cadaverici, complicații tehnice la anastomozarea ureterelor, prezența cateterizării urinare și a stenturilor ureterale, imunosupresia, reimplantarea și refluxul vezico-ureteral etc.)[109].

Principiile de management sunt asemănătoare cu cele pentru un pacient cu ITU complicată. Acestea includ diagnosticarea promptă și inițierea tratamentului medicamentos, obținerea unei probe pentru urocultură și evaluarea urologică pentru diferite anomalii în sfera urogenitală, care pot facilita infecția. Speciile din genul Enterobacteriaceae, în special *E. coli*, sunt cele mai frecvente, dar o varietate de bacterii și drojdii pot fi identificate ca agenți etiologici. Antibioticul se alege în funcție de sensibilitatea microorganismului și toleranța pacientului. Pentru cazurile cu cistită, este recomandată o săptămână de tratament, iar pentru pielonefrită se recomandă două săptămâni de tratament. Ghidurile actuale nu recomandă screeningul pentru bacteriurie[112]. Tratamentul candiduriei asimptomatice la pacienții cu transplant renal nu s-a dovedit a fi benefic și nu este recomandat[113].

ITU la pacienții cu calculi renali

ITU complică urolitiaza în mai multe moduri; infecția poate fi cauza formării calculilor, calculii neinfectați pot deveni colonizați cu bacterii care persistă în biofilm, iar cei obstruanți și neinfectați pot precipita infecția proximală din cauza obstrucției[114]. La orice pacient cu urolitiază și ITU, mai întâi trebuie tratată ITU și apoi se efectuează tratamentul urologic[115].

Calculii denumiți și „pietre de struvit“ sunt o complicație a infecției cu microorganisme producătoare de urează, ca de exemplu *P. mirabilis*[116]. Ureaza catalizează hidroliza ureei în urină. Acest proces duce la formarea de amoniac și urină alcalină, favorizând depunerea de fosfat amoniacal de magneziu, carboxi-apatită și urat monoamoniacal[117]. Aceste cristale sunt încorporate în biofilmul bacterian, formând calculii[118], care continuă să crească în dimensiuni, uneori rapid și, până la urmă, produc obstrucție și insuficiență renală, dacă nu se intervine la timp. Pacienții cu risc de a dezvolta calculi infectați sunt cei cu cateterism urinar de lungă durată, obstrucție a tractului urinar, disfuncții de golire ale vezicii de natură neurogenă, acidoză tubulară renală distală și rinichi spongios.

Managementul calculilor infectați are în vedere îndepărtarea totală a acestora și sterilizarea urinei[115]. Nefrolitotomia percutanată (NLP) este eficientă în îndepărtarea a 60-90% dintre calculi, în timp ce litotriția extracorporală (ESWL) este eficientă în 30-60% din cazuri[115]. Multiple fragmente de calculi traversează sistemul urinar după litotriție. Terapia antibiotică, conform antiobiogramei, este indicată până când toate fragmentele de calculi au fost eliminate. Durata tratamentului după litotriție este controversată. Momentan, sunt recomandate 4 săptămâni, deși unii autori indică o perioadă mai scurtă. Când NLP nu este eficientă sau nu este indicată, se optează pentru operație deschisă, cu scoaterea calculilor sau nefrectomie. La pacienții vârstnici sau cu multiple probleme urologice ori alte comorbidități, îndepărtarea calculilor s-ar putea să nu fie o opțiune. În acest caz este indicată terapia antibiotică supresivă continuă, pentru a opri creșterea în dimensiuni a calculului și a păstra funcția renală[119]. Antibioterapia este selectată conform antibiogramei și se administrează pe termen nedefinit, dacă este eficientă și tolerată.

Bacteriile pot adera la suprafața calculilor care nu sunt infectați inițial și, astfel, să persiste în biofilm[118]. Urocultura efectuată dintr-o probă de urină, în aceste cazuri, s-ar putea să nu reflecte bacteriologia calculului. Într-o serie care a cuprins 75 de pacienți cu calculi renali neinfectați, 36 (49%) dintre calculi erau infectați, dar numai 19 (53%) dintre acești pacienți aveau bacteriurie[120]. Agenții patologi izolați au fost *E. coli* (75%), *Enterococcus spp.* (100%), *P. aeruginosa* (19%), *Klebsiella spp.* (31%), *P. mirabilis* (8,3%), *Streptococcus spp.* (31%), *Citrobacter spp.* (8,3%), *S. saprophyticus* (19%), *M. morganii* (8,3%) și *Gemella spp.* (8,3%)[120]. Pacienții cu calculi infectați sunt mai predispuși la sepsis postprocedural, chiar dacă urocultura este negativă[121]. Antibioterapia perioperatorie le este indicată tuturor pacienților cu calculi care au catetere urinare sau stenturi, deoarece au risc de colonizare a calculilor. Chiar și cu profilaxie antibiotică, 10% dintre pacienții care urmează NLP au un episod de febră postprocedural. Urocultura pozitivă, diabetul zaharat, calculii coraliformi și nefrostomia preoperatorie sunt factori de risc pentru febra postprocedurală[122].

Un calcul neinfectat care produce obstrucție ureterală se poate complica prin infecție, din cauza urinei nedrenate proximal de piatră. Obstrucția completă are un risc foarte mare de bacteriemie și sepsis și drenajul prompt este esențial pentru acești pacienți[123]. Când un ureter este obstruat, microbiologia găsită în urina evacuată poate diferi de cea recoltată direct din pelvisul renal. În rândul pacienților cu obstrucție și o urocultură pozitivă din pelvisul renal, proba din urina evacuată a fost pozitivă în 16% din cazuri, iar în 23% din cazuri germenii din cele două probe de urină au coincis[124]. Astfel, la pacienții cu obstrucție este indicată obținerea unei probe de urină prin aspirație din pelvisul renal.

ITU la pacienții cu afectarea măduvei spinării

Leziunile măduvei spinării modifică dinamica de golire a vezicii și necesită, adesea, utilizarea drenajului vezical cu ajutorul unor catetere.

Diagnosticul de ITU la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării este adesea problematic și se bazează pe o combinație de simptome și semne (care sunt frecvent nespecifice), piurie și bacteriurie semnificativă. De obicei, uropatogenii sunt prezenți în cantități de $>10^5$ UFC/ml sau mai mult.

Fluorochinolonele sunt agenții empirici de elecție pe cale orală la pacienții cu simptome ușoare până la moderate, deși mulți uropatogeni, chiar și în mediul ambulatoriu, sunt rezistenți la această clasă de antibiotice, iar antibioticele parenterale pot să fie necesare.

Tratamentul bacteriuriei asimptomatice la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării nu are un beneficiu dovedit și crește riscul de infecție cu uropatogeni rezistenți la antimicrobiene[19,125]. De asemenea, profilaxia cu antibiotice nu este recomandată, în general, deși poate fi luată în considerare pentru anumiți pacienți din ambulatoriu cu ITU simptomatice frecvente, pentru care nu există factori de risc corectabili. Studii recente au arătat că utilizarea unui cateter cu înveliș hidrofil pentru cateterizarea intermitentă este asociată cu reducerea incidenței ITU simptomatice la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării[126].

ITU la pacienții cu boală renală cronică

Din cauza varietății mari de motive care stau la baza bolilor și comorbidităților, instrumentarea prealabilă a tractului urinar și diferențele de vârstă și sex, incidența ITU la pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR) nu este cunoscută[127]. În plus, există puține date privind concentrațiile în urină ale antimicrobienelor utilizate pentru tratamentul ITU la pacienții cu BCR[128]. Studiile efectuate pe animale sugerează că:

1) În urină, concentrațiile de medicament sunt necesare pentru a steriliza urina;
2) Concentrațiile eficiente la nivelul țesuturilor sunt necesare pentru a trata pielonefrita;
3) Concentrațiile serice de antimicrobiene sunt corelate cu concentrațiile de medicamente în țesutul renal.

Astfel, pentru pacienții cu BCR care au un nivel seric terapeutic de medicament și o perfuzie adecvată a parenchimului renal, administrarea de concentrații terapeutice atât în parenchim, cât și în urină ar trebui să fie adecvată, dar este posibil ca unii agenți administrați pe cale orală pentru cistită să nu livreze concentrații adecvate în urină[128]. Pentru pacienții cu o rată de filtrare glomerulară scăzută și pielonefrită sau cistită, agenții pentru pielonefrită și cistită complicată enumerați în Tabelele 11 și 12 ar trebui să fie adecvați pentru a trata aceste infecții, dacă microorganismul este sensibil[128].

Însă, după cum s-a menționat anterior, β-lactaminele nu sunt la fel de eficiente ca fluorochinolonele, chiar și la pacienții cu funcție renală normală[83]. În cazul tratamentului oral, sunt recomandate ciprofloxacina, în doze ajustate conform funcției renale (rata estimată a filtrării glomerulare), sau levofloxacina, dar nu și moxifloxacina. Nitrofurantoina și sulfametoxazolul nu sunt recomandate la pacienții cu o rată redusă a clearance-ul creatininei, deși concentrațiile de trimetoprim par a fi adecvate[127]. De asemenea, în cazul insuficienței renale scade în mod semnificativ excreția fosfomicinei, care nu trebuie utilizată la astfel de pacienți.

DE REȚINUT

- Infecțiile tractului urinar sunt afecțiuni des întâlnite în populația generală, afectând, în principal, femeile sănătoase și populația cu anomalii urogenitale structurale.
- Pentru managementul optim al unui pacient cu ITU sunt necesare anamneza riguroasă, din care să reiasă comorbiditățile și modificările la nivel urologic, împreună cu interpretarea rezultatelor sumarului de urină și ale uroculturii.
- Evoluția rezistenței la antibiotice a uropatogenilor uzuali, inclusiv *Escherichia coli*, necesită reevaluarea permanentă a tratamentului antibiotic.
- Bacteriuria asimptomatică este des întâlnită în populația generală, dar trebuie tratată doar în cazul gravidelor și al pacienților care necesită intervenții urologice.
- Dispozitivele de cateterizare urinară, odată inserate, se vor acoperi de biofilm, care va avea un impact asupra uroculturii și, în consecință, și asupra tratamentului antibiotic.
- Abcesele renale mici (<5 cm) pot fi manageriate cu antibioterapie de lungă durată, dar abcesele cu dimensiuni mari, mai ales cele perinefretice, au nevoie de drenaj adăugat la tratamentul antibiotic.

Bibliografie

1. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7):468–74.
2. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1177–82.
3. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America.* 1997;11(3):531–49.
4. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2003;17(2):261–78.
5. Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MCU, et al. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. Fugmann S, editor. *PLoS ONE.* 2007;2(9):e825.
6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–84.
7. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection: *Drugs.* 1997;53(4):583–92.
8. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infectious Disease Clinics of North America.* 1997;11(3):735–50.
9. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: arandomized trial. *JAMA.* 2000 ;283(12):1583.
10. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028–37.
11. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Medical Clinics of North America.* 2011;95(1):27–41.
12. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000;343(14):992–7.
13. Bengtsson C, Bengtsson U, Björkelund C, Li K. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study: results from the Prospective Population-based Study of Women in Gothenburg, Sweden. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 1998;32(4):284–9.
14. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2003;17(2):367–94.
15. Kunin CM, McCormack RC. An epidemiologic study of bacteriuria and blood pressure among nuns and working women. *N Engl J Med.* 1968;278(12):635–42.
16. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GKM, Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. *Clinical Infectious Diseases.* 1995;21(2):316–22.
17. Lipsky BA. Urinary tract infections in men: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med.* 1989;110(2):138.

18. Zhanel GG, Harding GKM, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Clinical Infectious Diseases.* 1991;13(1):150–4.
19. Nicolle et al. (2005; 40:643-54). *Clinical Infectious Diseases.* 2005;40(10):1556–1556.
20. Zhanel GG. Asymptomatic bacteriuria: which patients should be treated? *Arch Intern Med.* 1990;150(7):1389.
21. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clinical Infectious Diseases.* 2012;55(6):771–7.
22. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2010;50(5):625–63.
23. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: areview. *JAMA.* 2014;312(16):1677.
24. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *American Journal of Epidemiology.* 2000;151(12):1194–205.
25. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, et al. Predictors of urinary tract infection after menopause: A prospective study. *The American Journal of Medicine.* 2004;117(12):903–11.
26. Bermingham SL, Ashe JF. Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. BJU International [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Nov 23];110(11c). Available from: https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2012.11337.x
27. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urologic Clinics of North America.* 2008 ;35(1):1–12.
28. Nickel JC, Lee JC, Grantmyre JE, Polygenis D. Natural history of urinary tract infection in a primary care environment in Canada. *Can J Urol.* 2005;12(4):2728–37.
29. Bent S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA.* 2002;287(20):2701.
30.Gupta K. Urinary tract infection. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):ITC3.
31.Desforges JF, Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993;329(18):1328–34.
32. Zhanel G, Hisanaga T, Laing N, et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2006;27(6):468–75.
33. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009;34(5):407–13.
34. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PRS, Simner PJ, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3169–75.
35. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, et al. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant Escherichia coli clonal group. *N Engl J Med.* 2001;345(14):1007–13.
36. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In vitro antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2181–3.
37.Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(5):e103–20.
38. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Clinical Infectious Diseases.* 1990;12(3):458–67.
39. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: arandomized trial. JAMA [Internet]. 2012 Feb 8 [cited 2023 Mar 7];307(6). Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.80
40. Gupta K. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2207.
41. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1897.
42. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, et al. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2012;40(6):554–6.
43. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2014;69(2):303–8.
44. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: arandomized trial. *JAMA.* 2005;293(8):949.

45. Klimberg I, Shockey G, Ellison H, et al. Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended-release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(8):1241–50.
46. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health*. 1990;80(3):331–3.
47. Ikahelmo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a I-year follow-up of 179 women. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;22(1):91–9.
48. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, et al. Urinary tract infection. *Annals of Epidemiology*. 2000;10(8):509–15.
49. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women. *American Journal of Epidemiology*. 1996;144(5):512–20.
50. Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, et al. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by Staphylococcus saprophyticus. *Arch Intern Med*. 1998;158(3):281.
51. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(1):152–6.
52. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(6):1600–1.
53. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med*. 1971;115(1):1–19.
54. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *Journal of Urology*. 1981;126(5):630–4.
55. Fowler JE, Latta R, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VIII. The role of bacterial interference. *Journal of Urology*. 1977;118(2):296–8.
56. Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with Enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. *Journal of Urology*. 1975;113(2):214–7.
57. Schaeffer AJ, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. IX. The role of antimicrobial therapy. *Journal of Urology*. 1977;118(1 Part 2):221–4.
58. Schaeffer AJ, Jones JM, Falkowski WS, et al. Variable adherence of uropathogenic Escherichia coli to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infection. *Journal of Urology*. 1982;128(6):1227–30.
59. Svanborg-Edén C, Jodal U. Attachment of Escherichia coli to urinary sediment epithelial cells from urinary tract infection-prone and healthy children. *Infect Immun*. 1979;26(3):837–40.
60. Fowler JE, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VII. The role of bacterial sdherence. *Journal of Urology*. 1977;117(4):472–6.
61. Källenius G, Winberg J. Bacterial adherence to periurethral epithelial cells in girls prone to urinary-tract infections. *The Lancet*. 1978;312(8089):540–3.
62. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of in Vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med*. 1981;304(18):1062–6.
63. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19(2):274–8.
64. Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, et al. ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *BMJ*. 1982;285(6334):7–9.
65. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, et al. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med*. 1989;320(12):773–7.
66. Lomberg H, Cedergren B, Leffler H, et al. Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic Escherichia coli. *Infect Immun*. 1986;51(3):919–26.
67. Stapleton A, Nudelman E, Clausen H, et al. Binding of uropathogenic Escherichia coli R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *J Clin Invest*. 1992;90(3):965–72.
68. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World Journal of Urology*. 1999;17(6):415–20.
69. Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, et al. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of Escherichia coli strains causing recurrent urinary tract infections in young women. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;172(2):440–5.
70. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)*. 1977 ;56(1):55–60.
71. Stamm WE, McKevitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Clinical Infectious Diseases*. 1991;13(1):77–84.
72. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84.

73. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(1):23–30.
74. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America.* 1997;11(3):719–33.
75. Brown P, Ki M, Foxman B. Acute pyelonephritis among adults: cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy. *PharmacoEconomics.* 2005;23(11):1123–42.
76. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy: *Obstetrics & Gynecology.* 2005;105(1):18–23.
77. Kooman J. Acute pyelonephritis: a cause of acute renal failure? *The Netherlands Journal of Medicine.* 2000;57(5):185–9.
78. Nahar A, Akom M, Hanes D, et al. Pyelonephritis and acute renal failure. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2004;328(2):121–3.
79. Piccoli GB, Colla L, Burdese M, et al. Development of kidney scars after acute uncomplicated pyelonephritis: relationship with clinical, laboratory and imaging data at diagnosis. *World J Urol.* 2006;24(1):66–73.
80. Raz R, Sakran W, Chazan B, et al. Long-term follow-up of women hospitalized for acute pyelonephritis. *Clinical Infectious Diseases.* 2003;37(8):1014–20.
81. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases.* 1992;15 (Supplement_1):S216–27.
82. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):20.
83. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 1999 ;29(4):745–58.
84. Talan DA, Takhar SS, Krishnadasan A, et al. Fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum β-lactamase–producing *Escherichia coli*infections in patients with pyelonephritis, United States1. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep [cited 2023 Mar 8];22(9). Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/9/16-0148_article.htm
85. Esclarín De Ruz A, García Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol.* 2000 ;164(4):1285–9.
86. Stevenson KB, Moore J, Colwell H, Sleeper B. Standardized infection surveillance in long-term care interfacility comparisons from a regional cohort of facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(3):231–8.
87. Søgaard M, Schønheyder HC, Riis A, et al. Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: apopulation-based cohort study. *J American Geriatrics Society.* 2008;56(9):1593–600.
88. Lee CC, Chen SY, Chang IJ, et al. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients: *Medicine.* 2007;86(3):138–44.
89. Bahagon Y, Raveh D, Schlesinger Y, et al. Prevalence and predictive features of bacteremic urinary tract infection in emergency department patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(5):349–52.
90. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*: *Critical Care Medicine.* 2006;34(6):1589–96.
91. D'Hondt F, Everaert K. Urinary tract infections in patients with spinal cord injuries. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(6):544–51.
92. Ward G, Jorden RC, Severance HW. Treatment of pyelonephritis in an observation unit. *Annals of Emergency Medicine.* 1991;20(3):258–61.
93. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology.* 2008;71(1):17–22.
94. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med.* 2013;173(1):62.
95. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol.* 2000;164(4):1254–8.
96. Tambyah PA, Oon J. Catheter-associated urinary tract infection.*Current Opinion in Infectious Diseases.* 2012;25(4):365–70.
97. Saint S, Greene MT, Krein SL, et al. A program to prevent catheter-associated urinary tract infection in acute care. *N Engl J Med.* 2016;374(22):2111–9.
98. Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cited 2023 Mar 15]. p. CD004203.pub2. Available from: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004203.pub2
99. Saint S, Kaufman SR, Rogers MAM, et al. Condom versus indwelling urinary catheters: arandomized trial: condom versus indwelling urinary catheters. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2006;54(7):1055–61.
100. Vaidya A, Bhatia M. Bilateral emphysematous pyelonephritis. *Medical Journal Armed Forces India.* 2005;61(4):393–4.

101. Li L, Parwani AV. Xanthogranulomatous pyelonephritis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2011;135(5):671–4.

102. Dembry LM, Andriole VT. Renal and perirenal abscesses. *Infectious Disease Clinics of North America.* 1997;11(3):663–80.

103. De Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Rev Nephrol.* 2008;4(5):252–64.

104. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *Journal of Hospital Infection.* 2006;63(2):117–23.

105. Gołębiewska J, Dębska-Ślizień A, Komarnicka J, et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2011;43(8):2985–90.

106. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American Journal of Kidney Diseases.* 2004;44(2):353–62.

107. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Investigation.* 2008;38(s2):58–65.

108. Valera B, Gentil MA, Cabello V, et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2006;38(8):2414–5.

109. Schmaldienst S, Dittrich E, Hörl WH. Urinary tract infections after renal transplantation: *Current Opinion in Urology.* 2002;12(2):125–30.

110. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clinical Transplantation.* 2006;20(4):401–9.

111. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, et al. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transplant Infectious Dis.* 2006;8(3):140–7.

112. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International.* 2010;77(4):299–311.

113. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases.* 2005;40(10):1413–21.

114. Brown PD. Management of urinary tract infections associated with nephrolithiasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12(6):450–4.

115. Zanetti G, Paparella S, Trinchieri A, et al. Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy. *Arch Ital Urol Androl.* 2008;80(1):5–12.

116. Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones—pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol.* 2014;11(6):333–41.

117. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int.* 2007;79(Suppl. 1):32–6.

118. Marcus RJ, Post JC, Stoodley P, et al. Biofilms in nephrology. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2008;8(8):1159–66.

119. Deutsch PG, Subramonian K. Conservative management of staghorn calculi: a single-centre experience. *BJU International.* 2016;118(3):444–50.

120. Margel D, Ehrlich Y, Brown N, et al. Clinical implication of routine stone culture in percutaneous nephrolithotomy—a prospective study. *Urology.* 2006;67(1):26–9.

121. Mariappan P, Smith G, Bariol SV, et al. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Journal of Urology.* 2005;173(5):1610–4.

122. On behalf of the CROES PCNL Study Group, Gutierrez J, Smith A, Geavlete P, et al. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol.* 2013;31(5):1135–40.

123. Borofsky MS, Walter D, Shah O, et al. Surgical decompression is associated with decreased mortality in patients with sepsis and ureteral calculi. *Journal of Urology.* 2013;189(3):946–51.

124. Mariappan P, Loong CW. Midstream urine culture and sensitivity test is a poor predictor of infected urine proximal to the obstructing ureteral stone or infected stones: a prospective clinical study. *Journal of Urology.* 2004;171(6 Part 1):2142–5.

125. Cardenas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1995;76(3):272–80.

126. Foxman B, Somsel P, Tallman P, et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2001;54(7):710–8.

127. Fünfstück R, Ott U, Naber KG. The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2006;28:72–7.

128. Gilbert DN. Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;1(2):327–31.

Capitolul 30
Litiaza renală

Laura Gîrdan, Laurențiu Nedelcu

Definiție

Litiaza reno-urinară (denumită și nefrolitiază sau urolitiază) reprezintă prezența de mase solide, compuse din material cristalin și matrice organică - calculi urinari, formate în condițiile suprasaturării urinei cu un mineral, la nivelul calicelor și al bazinetului (litiaza renală), al ureterului (litiaza ureterală) sau al vezicii urinare (litiaza vezicală)[1,2].

Litiaza aparatului urinar reprezintă una dintre cele mai comune afecțiuni urologice, alături de infecțiile urinare și patologia prostatei, însă trebuie integrată ca sindrom plurifactorial, în care există o legătură bivalentă între litiaza reno-urinară și patologiile sistemice. Astfel, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, sindromul metabolic reprezintă factori de risc ai litogenezei, iar nefrolitiaza constituie factor de risc cardiovascular, pentru boala cronică de rinichi și fracturi osoase[3].

Date epidemiologice

Incidența litiazei reno-urinare diferă în funcție de factorii de mediu, geografici, socioeconomici, precum și de factorii de risc individuali, ce includ particularitățile dietetice, factorii genetici, patologiile asociate. Vârful incidenței se întâlnește în deceniile 3-5, cu o incidență anuală de peste 1/1 000 de persoane și un raport de aproximativ 2:1 în favoarea sexului masculin, fiind favorizată de mediile aride și de statusul socioeconimic ridicat. Prevalența este estimată la aproximativ 10%, cu o rată de recurență de până la 50% la 5 ani după un episod inițial de eliminare de calcul[4-7].

Cel mai frecvent sunt întâlniți calculii de oxalat de calciu, deseori în combinație cu fosfatul de calciu (70-80%), urmați de calculii de fosfat de calciu (5-10%), de acid uric (5-15%), mai rar de struvit (2-10%), cistină (0,4-1%) și în mod excepțional alte tipuri[2,8,9]. Principalele tipuri de calculi și componentul mineral al acestora sunt reprezentate în Tabelul 1, iar cei medicamentoși în Tabelul 2[2,10].

Etiopatogenie

Litogeneza are loc în condițiile suprasaturării urinei cu constituenți specifici tipului de calcul, fiind dependentă de activitatea ionică a acestora și generată de un dezechilibru între factorii promotori și cei inhibitori ai cristalizării.

Promotorii litogenezei sunt reprezentați de pH-ul urinar (pH-ul acid favorizează litiaza de urat și de cistină, iar pH-ul alcalin favorizează litiaza de fosfat de calciu și de struvit), staza urinară, infecțiile și leziunile uroteliale, iar inhibitorii litogenezei sunt reprezentați de citrat, magneziu, proteina Tamm-Horsfall (uromodulina).

Etapele litogenezei sunt asemănătoare tuturor tipurilor de calculi: suprasaturarea urinei, cu depășirea limitei superioare a metastabilității → nucleație → creștere → agregare → calcul semnificativ clinic. În acest proces intervin mecanisme specifice fiecărui tip de litiază[1].

- **Calculii care conțin calciu**
  - Reprezintă cel mai frecvent întâlnit tip de calcul, constituit din oxalat de calciu (pur sau în asociere cu fosfatul de calciu sau acidul uric) ori, mai rar, din fosfat de calciu. Litogeneza poate fi explicată prin două mecanisme: depozitele de fosfat de calciu (apatit) se formează în interstițiul renal și se dezvoltă către papila renală, unde formează nucleul (denumit placa Randall) pe care se va depune oxalatul de calciu (mecanismul „particulei fixe"); cristalele de fosfat de calciu sau acid uric se formează în tubii urinari, unde agregă și formează leziuni Randall la nivelul tubilor colectori, pe care se vor depune cristalele de oxalat de calciu (mecanismul „particulei libere").
  - Factorii favorizanți sunt reprezentați înTabelul 3[1,2].

- **Calculii care conțin acid uric**
  - Factorii favorizanți ai litiazei urice sunt prezentați în Tabelul 4.
  - Dintre aceștia, principala tulburare metabolică este reprezentată de pH-ul urinar scăzut, acidul

TABELUL 1. Principalele tipuri de calculi și componentul mineral al acestora

Denumirea chimică	Tip de mineral
Oxalat de calciu monohidrat	Whevelit
Oxalat de calciu dihidrat	Wedelit
Fosfat de calciu	Apatit
Fosfat dihidrat de calciu	Brushit
Acid uric	Uricit
Urat de amoniu	
Fosfat amoniaco-magnezian	Struvit
Cistină	
Calculi medicamentoși	

TABELUL 2. Medicamentele asociate cu nefrolitiaza și nefrocalcinoza

Medicamente care favorizează litiaza calcică Suplimentele de calciu Corticosteroizii Diureticele de ansă Acetazolamida Antiacidele Teofilina Amfotericina
Medicamente care favorizează litiaza urică Salicilații Melamina (formule de lapte chinezești contaminate)
Medicamente cu compuși activi care pot cristaliza în urină Indinavir și alți inhibitori de protează (atazanavir) Alopurinol/oxipurinol Amoxicilina Ceftriaxona Chinolonele Sulfonamidele Efedrina

uric fiind slab solubil la pH<5,5. La un pH urinar de 6,5, urina poate conține de șase ori mai mult acid uric, fără a fi depășit nivelul suprasaturării. Alcalinizarea urinei nu doar inhibă creșterea calculului, ci și are efect chemolitic[2,10].

- **Calculii de fosfat amoniaco-magnezian (struvit)**
  - Sunt denumiți și *calculi de infecție*, fiind asociați infecțiilor cu bacterii producătoare de urează ce alcalinizează urina, iar fosfatul devine insolubil și precipită alături de magneziu, calciu și amoniu; factorii favorizanți sunt prezentați în Tabelul 5[2].
  - Sunt frecvent recidivanți, multipli, bilaterali, uneori sub formă de calcul coraliform (litiază de dimensiuni crescute, care înglobează două sau mai multe calice) și necesită tratament medical și urologic, ce include antibioterapie de durată adaptată antibiogramei (*U. urealyticum* necesită medii de cultură speciale)[10].

TABELUL 3. Factorii patogenici care favorizează litiaza calcică și nefrocalcinoza

Hipercalciuria	Idiopatică Secundară: Neoplazii Hiperparatiroidism Boli granulomatoase (sarcoidoza, tuberculoza) Acidoza tubulară distală (tip I) Sindromul lapte-alcaline, hipervitaminoza D
Hiperoxaluria	Hiperoxaluria primară Dieta inadecvată, consumul crescut de vitamina C Oxaluria enterică: boala Crohn, boala celiacă, pancreatita cronică, chirurgia bariatrică, sindromul de intestin scurt
Hipocitratura	Acidoza metabolică Hipopotasemie, hipomagneziemie Inaniție, dieta hiperproteică
Hiperuricozuria	Tabelul 4
Medicamente	Tabelul 2
Anomalii anatomice	Rinichi cu medulara spongioasă Megacalice congenital Ectazia tubulară

TABELUL 4. Factorii patogenici care favorizează litiaza urică

pH-ul urinar scăzut (<5,5)	Dieta hiperproteică de origine animală Sindroame diareice prelungite Sindromul metabolic
Hiperuricozuria	Excesul de purine în dietă Hiperuricemie: Sindromul metabolic, guta Sindroame mieloproliferative, sindromul de liză tumorală Boli genetice: Sindromul Lesch-Nyhan Nefropatia hiperuricemică juvenilă
Volumul urinar redus	Aportul inadecvat de fluide Deshidratarea (sindroame diareice prelungite, exercițiul fizic intens, temperatura ambientală crescută)
Medicamente	Tabelul 2

TABELUL 5. Factorii patogenici care favorizează calculii de fosfat amoniaco-magnezian

Bacterii producătoare de urează *Proteus* *Haemophilus* *Klebsiella* *Serratia* *Citrobacter* *Ureaplasma* *Staph. epidermidis*
pH-ul urinar crescut
Staza urinară Cateterismul urinar *à demeure* Vezica neurogenă Refluxul vezico-ureteral Anomalii de tract urogenital

- **Litiaza vezicală**
  - Calculii vezicali sunt formați adesea *în situ*, în cadrul unor afecțiuni ce determină stază vezicală și infecție urinară: hipertrofia benignă de prostată, carcinomul prostatic, stricturile uretrale, vezica neurogenă.
  - Rareori – calculi proveniți din calea urinară superioară, ce nu pot fi eliminați spontan și cresc în vezica urinară.
  - Tipurile de calculi cel mai frecvent întâlniți sunt calculii asociați infecției sau cei din cadrul litiazei cu determinism genetic (cistinuârie)[1].

Tabloul clinic

Circumstanțele diagnosticării litiazei urinare variază de la descoperirea întâmplătoare a unor calculi mici, asimptomatici până la calculii coraliformi ce determină obstrucția cronică de tract urinar, cu afectarea consecutivă a parenchimului renal. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt însă durerea și hematuria. Alte tipuri de prezentare includ infecțiile urinare, injuria acută a rinichiului, sau boala cronică de rinichi.

Durerea se poate manifesta prin nefralgie (durere cronică lombară fără iradiere) sau prin colică renală, în funcție de mobilitatea calculului. Colica renală apare ca urmare a deplasării calculului, cu obstrucție ureterală acută, parțială sau completă, ce determină durere lombară iradiată antero-inferior către flanc, peretele abdominal, regiunea inghinală, labii sau testicule și este însoțită de agitație (în căutarea poziției antalgice), tulburări digestive (greață, vărsături, uneori ileus reflex), semne ale stimulării simpatice (tahicardie, salt tensional). Sediile cele mai frecvente ale obstrucției sunt reprezentate de joncțiunea pielo-ureterală, la nivelul încrucișării ureterului pelvian cu pachetul vascular iliac și al joncțiunii uretero-vezicale. Calculii vezicali determină durere hipogastrică, disurie, polachiurie, în cazul litiazei vezicale de mari dimensiuni fiind posibilă retenția urinară pozițională.

Hematuria microscopică, mai rar macroscopică, însoțește frecvent episoadele dureroase asociate litiazei, însă poate fi asociată și litiazei indolore; se impune excluderea altor patologii:

- Infecții: cistită, prostatită, uretrită, pielonefrită acută, tuberculoză reno-urinară;
- Malignitate: carcinom renal cu celule clare, carcinom cu celule tranziționale, cancer prostatic;
- Nefropatii glomerulare;
- Nefropatii tubulo-interstițiale;
- Boală polichistică renală;
- Rinichi spongios medular;
- Necroză papilară;
- Coagulopatii;
- Traumatism;
- Malformații arterio-venoase.

Infecțiile de tract urinar (ITU) pot fi revelatoare și se pot manifesta fie ca ITU joasă, fie ca ITU înaltă – pielonefrită acută litiazică, cu sau fără obstrucția tractului urinar. Deseori au caracter recidivant, putând duce la pielonefrită cronică litiazică. Legătura dintre nefrolitiază și ITU este bidirecțională: litiaza favorizează infecțiile urinare, iar infecțiile urinare pot favoriza apariția litiazei (struvit, urat de amoniu).

Calculii renali asimptomatici sunt din ce în ce mai frecvent diagnosticați la examenele imagistice uzuale sau în cadrul explorării altei patologii. De asemenea, există posibilitatea decelării calculilor coraliformi sau a uropatiei obstructive nedureroase.

Injuria acută a rinichiului are ca substrat fie obstrucția ureterală pe rinichi unic congenital, chirurgical sau funcțional, fie obstrucția subvezicală (calcul uretral, stricturi uretrale ca urmare a pasajului repetat al calculilor, uretrite, instrumentări urologice), fie obstrucția bilaterală ureterală (circumstanță rară) sau se poate instala ca urmare a deshidratării ori în cadrul urosepsisului.

Boala cronică de rinichi (BCR) se poate instala insidios, iar etiologia litiazică – uropatia obstructivă –trebuie inclusă întotdeauna în diagnosticul diferențial[1,2,9,13].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul litiazei reno-urinare cuprinde anamneza, examenul clinic, diagnosticul pozitiv prin metode imagistice, precum și investigații paraclinice, care cuprind probe de sânge, probe de urină (în situații particulare analiza compoziției urinei/24 de ore), analiza calculului prin spectrospie în infraroșu sau difracție cu raze X.

- **Metodele imagistice**

Evaluarea imagistică trebuie adaptată particularităților clinice de prezentare și se impune de urgență în cazul sindromului febril, rinichiului unic, BCR sau când este suspectată o altă cauză a durerii.

  - **Anamneza**: istoricul medical, medicația cronică, antecedentele familiale, condițiile de viață și muncă, obiceiurile și particularitățile igieno-dietetice, istoricul nefrolitiazei (vârsta la primul episod, tabloul clinic, frecvența episoadelor colicative, rezolvarea prin pasaj spontan sau intervenție urologică, tipul de calcul – dacă este cunoscut).
  - **Examenul clinic**: semne ale unei patologii sistemice (tofi), cicatrici postoperatorii, palparea punctelor ureterale, manevra Giordano.
  - **Ultrasonografia** (US) este prima metodă de diagnostic recomandată, datorită costului redus

și lipsei iradierii; poate vizualiza calculii caliceali, bazinetali, ureterali – situați la nivelul joncțiunii pielo-ureterale și al joncțiunii uretero-vezicale (vizualizabili cu vezica urinară în repleție) și poate determina gradul obstrucției (hidronefrozei); de asemenea, vizualizarea jetului ureteral la examenul Doppler al vezicii urinare ipsilateral obstrucției are importanță în determinarea caracterului obstructiv complet/parțial al calculului.
- **Radiografia reno-vezicală simplă** (RRVS) are sensibilitate și specificitate mai reduse, însă poate fi utilă pentru diferențierea calculilor radioopaci de cei radiotransparenți și este utilă pentru monitorizare.
- **Tomografia computerizată (CT) nativă** reprezintă standardul de diagnostic în cazul obstrucției, fiind superioară celorlalte metode imagistice, inclusiv **urografiei intravenoase (UIV)**, considerată anterior standardul de aur de diagnostic; determină dimensiunea calculilor și densitatea acestora, evidențiind și calculii radiotransparenți, descrie sistemul pielo-caliceal și măsoară profunzimea calculului față de tegument (importantă pentru conduita terapeutică), având utilitate și în diagnosticul diferențial. În cazul în care este planificată dezobstrucția prin eliminarea calculului, se va realiza CT cu substanță de contrast, cu o rezoluție superioară a sistemului pielo-caliceal. În colica renală nu se efectuează CT cu substanță de contrast (se poate efectua în situațiile în care este necesar diagnosticul diferențial cu alte patologii, pentru care este necesară substanță de constrast iodată) sau UIV, întrucât durerea acută, intensă este expresia clinică a distensiei sistemului pielo-caliceal, situație în care filtratul glomerular este minim („rinichi mut urografic"), existând totodată riscul nefropatiei la substanța de contrast iodată[2,10,11].

- **Diagnosticul în sarcină**
  - În sarcină, utilizarea razelor X poate avea efecte teratogene sau carcinogene (mutagene la doze superioare celor utilizate uzual). Ultrasonografia este metoda preferată în acest caz. Se mai poate efectua examen IRM fără substanță de constrast sau RRVS, iar examenul CT trebuie rezervat situațiilor excepționale[10].

Investigații paraclinice

- **Investigațiile paraclinice uzuale în nefrolitiază**
  - **Probe de sânge**: hemograma, biochimie: creatinină, uree, acid uric, sodiu, potasiu, clor, bicarbonat, calciu, fosfor, parathormon (în cazul hipercalcemiei), probe inflamatorii (proteina C reactivă), probe de coagulare preintervențional.
  - **Probe de urină**: sumar de urină, sediment urinar, urocultură.
  - **Investigații imagistice**: US de primă intenție, eventual CT nativă, RRVS sau UIV; pentru monitorizare se preferă metodele imagistice fără iradiere (US) sau cu iradiere minimă, evitându-se examenul CT.
  - **Studiul compoziției calculului prin difracția cu raze X sau spectroscopia în infraroșu:** se recomandă tuturor pacienților la primul episod de eliminare de calcul, aceștia fiind încurajați să filtreze urina pentru a recupera calculul/fragmente de calcul (concrețiuni); investigația poate fi repetată în caz de recidivă tardivă (posibilitatea modificării compoziției calculului) sau în caz de recidive frecvente, în ciuda măsurilor igieno-dietetice și terapiei medicamentoase.

TABELUL 6. Valorile normale la examenul urinei/24 de ore

Volumul	>2-2,5 l
Calciul	<300 mg
Oxalatul	<40 mg
Acidul uric	<800 mg
Citratul	>320 mg
Sodiul	<3 000 mg
Fosforul	<1 100 mg

- **Investigații metabolice suplimentare**: analiza compoziției urinei/24 de ore (Tabelul 6): nu sunt efectuate uzual, fiind recomandate în cazul recidivelor frecvente, litiazei metabolic active (creșterea numărului sau dimensiunii calculilor pe parcursul unui an), litiazei non-calcice, copiilor și, în general, celor încadrați în clasa de risc crescut pentru nefrolitiază.

- **Investigațiile în situații particulare**
  - Pielografia retro- sau anterogradă: în situațiile în care celelalte metode imagistice nu au adus informații suficiente, de obicei efectuată în cadrul altei intervenții urologice.
  - Scintigrafia renală cu izotop radioactiv marcat cu ^{99m}Tc: aduce informații suplimentare structurale și funcționale, cu stabilirea funcției renale individuale, având rol în prognostic și conduita terapeutică.

- **Investigațiile necesare în colica renală**
  - Hemograma: numărul de leucocite;

- Biochimia serică: creatinină, uree, acid uric, calciu, fosfat, sodiu, potasiu;
- Sindromul inflamator (proteina C reactivă);
- Coagularea: INR, aPTT – preintervențional;
- Probe de urină: sumarul de urină, sedimentul urinar, urocultura;
- Investigații imagistice: de primă intenție US și CT nativă[1,2,10].

Clasificarea bolii

- **În funcție de localizare**
  - Calculi renali: caliceal superior, mijlociu, inferior, bazinetali;
  - Calculi ureterali: ureteral superior, mijlociu, inferior;
  - Calculi vezicali.
- **În funcție de aspectul radiologic:**
  - Radioopaci: oxalat de calciu mono- și dihidrat, fosfat de calciu;
  - Slab radioopaci: fosfat amoniaco-magnezian, cistină, apatit;
  - Radiotransparenți: acid uric, urat de amoniu, xantină, 2,8-dihidroxiadenină, medicamentoși.
- **În funcție de morfologie:**
  - Unici/multipli;
  - Simpli/coraliformi.
- **În funcție de dimensiune:**
  - <5 mm, 5-10 mm, 10-20 mm, >20 mm
- **În funcție de caracterul obstructiv:**
  - Neobstructivi;
  - Obstructivi (parțial/complet).
- **În funcție de etiologie:**
  - Cauze non-infecțioase: oxalat de calciu, fosfat de calciu, acid uric;
  - Calculi asociați infecției: fosfat amoniaco-magnezian, urat de amoniu;
  - Cauze genetice: cistină, xantină, 2,8-dihidroxiadenină;
  - Calculi medicamentoși (Tabelul2)[1,9,10,14].

Diagnosticul diferențial

- **Diagnosticul diferențial al opacității evidențiate radiologic**
  - Afecțiuni de vecinătate – suprapunere radiologică:
    - Litiaza biliară;
    - Calcificări vasculare (ateromatoză, fleboliți);
    - Adenopatii calcificate;
    - Calcificări ale glandei suprarenale.
  - Afecțiuni reno-urinare:
    - Calcificări vasculare renale;
    - Nefrocalcinoza;
    - Tumori calcificate;
    - Calcificări în tuberculoza reno-urinară, parazitoze (schistosomiaza), infecții fungice (bezoar fungic).
- **Diagnosticul diferențial al colicii renale**
  - Patologii ale sistemului digestiv: colica biliară, colecistita acută, apendicita acută, ocluzia intestinală, infarctul mezenteric, diverticulita colonică, pancreatita acută, ulcerul gastric/duodenal, peritonita;
  - Patologii ale sistemului reproducător: sarcina ectopică, torsiunea ovariană/testiculară, tumori, boala inflamatorie pelviană;
  - Patologia vaselor mari: disecția aortică, anevrismul aortic complicat, tromboza venei cave inferioare;
  - Patologia splinei: tromboză, ruptură, traumatisme;
  - Hemoragia retroperitoneală;
  - Patologie pleuro-pulmonară: pleurezia, pneumonia, infarctul pulmonar;
  - Patologia coloanei vertebrale: spondiloză vertebrală, hernia de disc, spondilodiscita;
  - Alte afecțiuni reno-urinare: fără obstrucția tractului urinar – pielonefrită acută, chist renal complicat (infecție, hemoragie, ruptură), traumatism renal, hematom perirenal spontan, tromboza venei renale, sindromul *nutcracker*, cu obstrucția tractului urinar prin cheag sangvin, necroză papilară.
- **Diagnosticul diferențial al obstrucției tractului urinar** – prezentat în Tabelul 7[1,2,9,11,13,14].

Tratament

Tratamentul trebuie individualizat și va ține cont de numărul, dimensiunea, localizarea, particularitățile anatomice, patologiile asociate și tabloul clinic revelator al litiazei.

Tratamentul în urgență

- **Tratamentul în colica renală**
  - Analgezice: metamizol, paracetamol, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) precum diclofenac, indometacină, ibuprofen (AINS au efecte adverse cardiovasculare, gastrointestinale și alterează hemodinamica renală, putând precipita injuria renală acută), eventual opiacee ca tramadol, hidromorfină, pentazocină;

TABELUL 7. Afecțiuni reno-ureterale cu distensia sistemului pielo-caliceal

Cauze de obstrucție a tractului urinar superior	Cauze de obstrucție a tractului urinar inferior
Cauze intrinseci Tumori uroteliale Necroza papilară Cheag sangvin Sindrom de joncțiune pielo-ureterală Infecții, granuloame, stricturi **Cauze extrinseci** **Sistemul reproducător**: tumori uterine, ovariene, prostatice, chisturi ovariene, sarcina **Sistemul digestiv**: tumori **Sistemul vascular**: anevrism de aortă, de artere iliace, vase aberante, ureter retrocav **Spațiul retroperitoneal**: ganglioni limfatici, fibroza retroperitoneală (inclusiv *IgG 4-related disease*), tumori, hematoame	**Patologia prostatei** Hipertrofie benignă de prostată Carcinom prostatic **Patologia uretrei** Stricturi uretrale: postprocedural, traumatism, infecții Valve uretrale posterioare, calculi, cheaguri sangvine, fimoză, parafimoză, abces periuretral **Patologia vezicii urinare** Cancer al vezicii urinare Litiaza vezicii urinare Traumatism, fractură pelviană Vezica neurogenă: traumatisme medulare, post-accident vascular, scleroză multiplă, boală Parkinson, diabet zaharat complicat

  - În caz de durere refractară – decompresiune renală sau extragerea calculului prin ureteroscopie.

- **Tratamentul în colica renală asociată cu sepsis sau anurie**
  - Reprezintă o urgență urologică;
  - Necesită decompresiune renală imediată prin nefrostomie percutanată sau montarea unui stent ureteral;
  - Antibioterapie empirică, ulterior adaptată antibiogramei; repetarea uroculturii după procedura urologică;
  - În cazuri excepționale se poate impune nefrectomia (pielonefrită emfizematoasă severă, pionefroză, abces renal cu extensie în țesuturile perinefretice).

Tratamentul urologic

- **Litotriția extracorporală cu unde de șoc (*extracorporeal shock wave lithotripsy* – ESWL)**
  - Rata de succes a acestei proceduri depinde de dimensiunea, densitatea, localizarea calculului, precum și de habitusul pacientului;
  - Este preferată montarea unui stent ureteral preintervențional pentru a preveni *steinstrasse*, „pietruirea ureterului" cu fragmente de calcul ce nu pot fi eliminate; tratamentul acestei complicații constă în ESWL sau ureteroscopie;
  - Infecțiile urinare vor fi tratate preprocedural (nu este necesară antibioterapia profilactică);
  - Contraindicații: sarcina, diateza hemoragică, ITU netratate, obezitate severă, malformații severe ale scheletului osos, anevrism arterial de vecinătate, obstrucție ureterală inferioară calculului.
- **Ureteroscopia anterogradă sau retrogradă**
  - Metoda preferată în cazul pacienților obezi;
  - Este o metodă atât diagnostică, cât și terapeutică, calculul putând să fie extras sau fragmentat *in situ* (și fragmentele extrase), sau să fie mobilizat retrograd și tratat ulterior prin altă procedură (de exemplu, calculi pelvieni mobilizați retrograd și tratați ulterior prin ESWL);
  - Șanse mai mari de eliminare a calculului în cadrul unei proceduri unice față de ESWL, însă prezintă risc mai crescut de complicații.
- **Nefrolitotomia percutanată**
  - Indicații:
    - În funcție de dimensiunea calculului: metoda de elecție pentru calculii >20 mm;
    - În funcție de compoziția calculului: calculii de struvit (pentru prevenția recurenței infecției și a litiazei), calculii de oxalat de calciu monohidrat și de cistină (densitate crescută – dificil de tratat prin ESWL);
    - În funcție de poziția calculului: calculii de pol inferior (pasaj dificil);
    - Sindromul de joncțiune pielo-ureterală;
    - Caracteristici ale pacientului: obezitate morbidă.
  - Contraindicații: graviditate, infecție urinară netratată, tumori renale/uroteliale;
  - Se recomandă antibioterapie profilactică preprocedurală.

Algoritmul terapeutic pentru calculii renali

- Tratament conservator în cazul calculilor asimptomatici (vezi Măsuri generale), cu reevaluare la 6 luni, ulterior anual;
- Tratamentul urologic devine necesar în cazul creșterii în dimensiune, al infecției urinare,

TABELUL 8. Tratamentul orientat în funcție de tipul de calcul

Preparat	Tip de calcul	Raționament	Doza	Specificații
Citrat	Oxalat de calciu Acid uric Cistină	Alcalinizarea urinei Hipocitraturie Inhibarea cristalizării oxalatului	5-12 g/zi	Doza ajustată în funcție de pH (automonitorizare cu bandeleta urinară)
Bicarbonat de sodiu	Oxalat de calciu Acid uric Cistină	Alcalinizarea urinei Hipocitraturie	4-5 g/zi	Retenție hidrică, ↑ valorilor presionale
Alopurinol	Oxalat de calciu Acid uric Urat de amoniu 2,8-dihidroxiadenină	Hipouricemiant Hipouricozuric	100-300 mg/zi	Contraindicat în sarcină, alăptare, atac de gută, tratament concomitent cu azatioprină Precauții – reacții alergice, ajustarea dozelor în funcție de RFGe Formare calculi de xantină
Febuxostat	Oxalat de calciu Acid uric	Hipouricemiant Hipouricozuric	80-120 mg/zi	Contraindicat în sarcină, alăptare, atac de gută, tratament concomitent cu azatioprină Formare calculi de xantină
L-Metionina	Calculi de infecție Fosfat de calciu	Acidifierea urinei	600-1 500 mg/zi	Hipercalciurie, demineralizare osoasă, acidoza metabolică → nu se utilizează pe termen lung
Calciu	Oxalat de calciu în hiperoxaluria enterică	↓ oxalatul urinar	1000-2 000 mg/zi	Doze adaptate valorilor serice, funcției renale
Magneziu			200-400 mg/zi	
Hidroclorotiazida	Oxalat de calciu Fosfat de calciu	↓ Ca urinar	25-50 mg/zi	Hiponatremie, hipopotasemie, sindrom metabolic
Piridoxina (vitamina B_6)	Oxalat de calciu în hiperoxaluria primară	↓ oxalatul urinar	5-20 mg/kg/zi	Neuropatie senzitivă periferică
Tiopronina	Cistină	↓ cistina urinară	800-2 000 mg/zi	Tahifilaxie

TABELUL 9. Complicațiile nefrolitiazei

Mecanice	**Acute**	Colică renală Anurie calculoasă
	Cronice	Nefropatie obstructivă Rinichi scleroatrofic
Infecțioase	**Acute**	Pielonefrită obstructivă acută Pionefroză Pielonefrită emfizematoasă Flegmon perinefretic Fistule urinare
	Cronice	Pielonefrită cronică litiazică Pielonefrită xantogranulomatoasă
Altele		Metaplazie uroteliala Fracturi osoase Hipertensiune arterială

obstrucției, durerii persistente, hematuriei, categoriilor cu risc crescut (vezi Tabelul 10);

- În cazul calculilor >20 mm, în special al celor situați la nivelul polului inferior, tratamentul de elecție este NLP sau intervenție urologică retrogradă; în celelalte cazuri se va realiza ESWL sau ureteroscopie (ESWL – șanse minime de reușită la o densitate a calculului >1 000 unități Hounsfield).

- **Algoritmul terapeutic pentru calculii ureterali**
  - Tratamentul urologic se impune în cazul calculilor cu șanse minime de pasaj spontan, durere persistentă, obstrucție persistentă, infecție urinară, BCR, degradarea funcției renale (în special prin obstrucție bilaterală sau rinichi unic anatomic sau funcțional);
  - Tratamentul constă în ESWL sau ureteroscopie.
- **Algoritmul terapeutic pentru calculii vezicali**
  - Tratament endoscopic prin litotriție, urmat de tratamentul urologic endoscopic al afecțiunii cauzale (hipertrofia benignă de prostată, carcinomul prostatic); în cazul stricturii uretrale – inițial uretrotomie;
  - Tratament chirurgical deschis în cazul în care afecțiunea cauzală are indicații de tratament chirurgical deschis, pentru calculii mari, multipli, ce nu pot fi fragmentați endoscopic.
- **Măsuri generale**
  - **Regimul igieno-dietetic**
    - ■ Hidratare 2,5-3 l/24 de ore (apa este lichidul preferat, limitarea aportului de sucuri, băuturi alcoolice) pe tot parcursul zilei, pentru menținerea densității urinare specifice <1 010;

TABELUL 10. Factorii de risc asociați litiazei reno-urinare

Factori generali	Factori individuali
Debut precoce (copilărie, adolescență) Agregare familială Climat cu temperaturi înalte Litiaza recurentă Boala cronică de rinichi Rinichiul solitar Tipuri particulare de calcul: calculi infecțioși (struvit, urat de amoniu), acid uric, brushit, medicamentoși	**Boli sistemice asociate litiazei** Hiperparatiroidism Hipercalcemie de cauze diverse (sarcoidoza, hipervitaminoza D, neoplazii etc.) Nefrocalcinoza Boala polichistică renală Vezica neurogenă Boli gastrointestinale: sindroame de malabsorbție, boala Crohn, rezecții intestinale, chirurgie bariatrică **Anomalii anatomice renale asociate litiazei** Rinichiul în potcoavă Rinichiul spongios medular Diverticul caliceal, chist caliceal Sindromul de joncțiune pielo-ureterală, stricturile ureterale Reflux vezico-ureteral Ureterocel **Boli genetice asociate litiazei** Cistinuria Hiperoxaluria primară Acidoza tubulară distală (tip I) 2,8-dihidroxiadeninuria Xantinuria Sindromul Lesch-Nyhan Fibroza chistică

- Dietă bogată în vegetale și fibre, cu limitarea consumului de proteine de origine animală, moderat hipoproteică (0,8-1 g/kg/zi), hiposodată (<2 g Na/zi), aport de calciu normal (1 000-1 200 mg/zi);
- Terapia expulzivă medicamentoasă cu alfa 1-blocante (tamsulosin) poate reduce episoadele colicative (studiile prezintă însă rezultate contradictorii), fiind utilă în special în cazul calculilor ureterali > 5mm de la nivelul joncțiunii uretero-vezicale;
- Chemoliza orală a calculului: realizată în special, pentru calculii de acid uric, prin alcalinizarea urinei (pH 7-7,2) cu ajutorul citratului sau al bicarbonatului de sodiu ori de potasiu; chemoliza pe cale ureteroscopică se utilizează rareori în prezent.

- **Tratamentul orientat în funcție de examenul urinei/24 de ore și al compoziției calculului** – vezi Tabelul 8[1,2,9,10,11,13-20].

Evoluție. Complicații

Evoluția litiazei este în general benignă, majoritatea calculilor fiind eliminați spontan. Șanse crescute de pasaj spontan au calculii sub 5 mm și cei ureterali inferiori. Riscul recidivelor este însă crescut, aproximativ de 50% la 5 ani, cu variații în funcție de etiopatogenia litiazei.

Complicațiile litiazei reno-urinare sunt mecanice, infecțioase sau de altă natură (Tabelul 9). Afectarea funcției renale se produce prin mai multe mecanisme. Injuria acută a rinichiului se poate produce prin mecanism obstructiv (în cazul obstrucției pe rinichi unic, al obstrucției ureterale bilaterale sau subvezicale), prerenal (deshidratare) sau intrinsec (sepsis). Tulburările hemodinamice sunt generate de stimularea celulelor intrinseci renale prin stres mecanic, cu producerea de mediatori vasoconstrictori (angiotensină II, tromboxan A_2). Pe de altă parte, sindromul obstructiv stimulează eliberarea de chemoatractanți, cu infiltrat inflamator interstițial peritubular și ischemie consecutivă, atrofie tubulară și fibroză interstițială, ce determină diminuarea ireversibilă a numărului de nefroni funcționali, cu instalarea bolii cronice de rinichi[1,2,11,13].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul litiazei reno-urinare variază în funcție de substratul etiopatogenic, factorii de risc nefavorabili fiind prezentați în Tabelul 10.

Evoluția poate fi nefavorabilă prin riscul crescut de complicații, și se poate impune tratamentul urologic de îndepărtare a calculului și/sau a condiției cauzale, pentru prevenirea complicațiilor infecțioase sau a dezvoltării BCR.

Riscul cel mai crescut de evoluție către tratamentul de substituție renală îl au calculii din hiperoxaluria primară și cei asociați bolii polichistice renale, risc renal înalt prezentând și calculii de struvit, cistină, din hiperoxaluria secundară, nefrocalcinoză, acidoza tubulară distală, anomaliile anatomice renale (rinichi în potcoavă, reflux vezico-ureteral)[10,21-23].

DE REȚINUT

- Litiaza reno-urinară (denumită și *nefrolitiaza* sau *urolitiaza*) reprezintă prezența calculilor urinari la nivelul calicelor și bazinetului (litiază renală), ureterului (litiază ureterală) sau vezicii urinare (litiază vezicală) și este una dintre cele mai comune afecțiuni urologice, alături de infecțiile urinare și de patologia prostatei.
- Cel mai frecvent întâlniți sunt calculii de oxalat de calciu, urmați de calculii de fosfat de calciu, acid uric, mai rar de struvit, cistină sau alte tipuri.
- Durerea și hematuria sunt principalele manifestări clinice; litiaza urinară poate fi însă asimptomatică, iar alte circumstanțe de diagnostic includ infecțiile urinare, leziunea (injuria) acută a rinichiului sau boala cronică de rinichi.
- Diagnosticul pozitiv este imagistic, iar metodele imagistice principale sunt reprezentate de ultrasonografie, radiografie reno-vezicală simplă sau tomografie computerizată în colica renală ori în situațiile în care este necesară reconstrucția spațială a sistemului pielo-caliceal (tomografia computerizată nativă reprezintă standardul de diagnostic în cazul obstrucției ureterale).
- Investigațiile necesare în litiaza urinară cuprind investigații imagistice, probe de sânge și urină, analiza calculului prin spectroscopie în infraroșu sau difracție cu raze X, în situații particulare fiind necesare investigații metabolice suplimentare, cu analiza compoziției urinei/24 de ore.
- Calculii pot fi clasificați în funcție de dimensiune, localizare (calculi caliceali, bazinetali, ureterali, vezicali), aspectul radiologic: radioopaci (oxalat de calciu mono- și dihidrat, fosfat de calciu), slab radioopaci (struvit, cistină, apatit) și radiotransparenți (acid uric, urat de amoniu, medicamentoși).
- Diagnosticul diferențial al nefrolitiazei cuprinde afecțiuni renale sau de vecinătate, care determină opacitate radiologică pe aria de proiecție reno-urinară (litiaza veziculară, fleboliți, nefrocalcinoza), precum și diagnosticul diferențial al colicii renale cu afecțiuni de vecinătate (infarctul miocardic, patologia acută gastrointestinală, vasculară, pulmonară, genitală, musculo-scheletală) ori cu afecțiuni reno-urinare ce evoluează cu sau fără obstrucția căii urinare.
- Tratamentul trebuie individualizat și va ține cont de numărul, dimensiunea, localizarea, particularitățile anatomice, patologiile asociate și tabloul clinic revelator al litiazei, cuprinzând măsuri igieno-dietetice, tratament medical adaptat, eventual intervenție urologică.
- Prognosticul litiazei reno-urinare este în general benign, cu eliminarea spontană a calculului, însă evoluția poate fi nefavorabilă prin complicații mecanice sau infecțioase, acute sau cronice, cu evoluție către urosepsis, leziune acută a rinichiului sau boală cronică de rinichi.
- Factorii de risc asociați litiazei urinare sunt reprezentați de vârsta mică la debut, recidivele frecvente, anomaliile anatomice reno-urinare, rinichiul unic funcțional sau anatomic, boala cronică de rinichi, patologiile sistemice asociate litiazei, litiaza cu determinism genetic, tipuri particulare de calcul (calculi infecțioși, de acid uric).
- Riscul cel mai crescut de evoluție către tratamentul substitutiv renal îl au calculii din hiperoxaluria primară și cei asociați bolii polichistice renale, risc renal înalt prezentând și calculii de struvit, cistină, din hiperoxaluria secundară, nefrocalcinoză, acidoza tubulară distală, sau asociați anomaliilor anatomice renale.

Bibliografie

1. Stoller ML. Urinary Stone Disease. In Smith & Tanagho's General Urology, ed. 19, eds. McAninch JW, Lue TF, Mc Graw Hill, San Francisco, 2020:259-291.
2. Chen W, Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis. Comprehensive Clinical Nephrology, ed. 6, eds. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Elsevier, Philadelphia, 2019:689-703.
3. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG et al. Kidney stones. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2016;2:16008.
4. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare.* 2023;11(3):424.
5. Kittanamongkolchai W, Vaughan LE, Enders FT, et al. The changing incidence and presentation of urinary stones over 3 decades. *Mayo Clin. Proc.* 2018;93:291–299.
6. Chen Z, Prosperi M, Bird VY. Prevalence of kidney stones in the USA: The National Health and Nutrition Evaluation Survey. *J. Clin. Urol.* 2019;12:296–302.
7. Chewcharat A, Curhan, G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis.* 2020;49:27–39.

8. Siener R, Herwig H, Rüdy J, et al. Urinary stone composition in Germany: Results from 45,783 stone analyses. *World J. Urol.* 2022;40:1813–1820.
9. De Broe ME. The patient with urinary stone disease. In Oxford Texbook of Clinical Nephrology, ed. 4, eds. Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, et al. Oxford University Press, Oxford, 2015:1629-1723.
10. Skolarikos A, Jung H, Neisius A et al. EAU guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology Guidelines.* 2023;978-94-92671-19-6.
11. Rădulescu D, Peride I, David C, et al. Litiaza aparatului urinar. În Manual de Nefrologie, sub red. Mircescu G, Gener I, Checheriță IA, Ed. Universitară Carol Davila, București, 2020:201-211.
12. Khan SR, Canales BK. Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs. *Urolithiasis.* 2015;43 Suppl 1(0 1):109-23.
13. Andronesi AG. Litiaza reno-urinară. În Nefrologia în practica Medicului de Familie, sub red. Căpușă C, Editura Medicală, București, 2022:559-592.
14. Mitroi G, Litiaza urinară. În Compendiu de specialități medico-chirurgicale, Vol. 2, ed. revizuită, sub red. Stoica V, Scripcariu V, Editura Medicală, București, 2018:315-327.
15. Geraghty RM, Davis NF, Tzelves L, et al. Bestpractice in interventional management of urolithiasis: an update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur. Urol. Focus.* 2023;9(1):199-208.
16. Pearle MS, Goldfarb D, Assimos DG, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J. Urol.* 2014;192:316–324.
17. Littlejohns TJ, Neal NL, Bradbury KE, et al. Fluid intake and dietary factors and the risk of incident kidney stones in UK Biobank: a population-based prospective cohort study. *Eur. Urol. Focus* 2020;6:752–761.
18. Maddahi, N, Aghamir, SMK, Moddaresi SS, et al. The association of Dietary Approaches to Stop Hypertension-style diet with urinary risk factors of kidney stones formation in men with nephrolithiasis. *Clin. Nutr. ESPEN* 2020;39:173–179.
19. Yunhua M, Hao Z, Ke L, et al. Febuxostat promoted dissolution of radiolucent nephrolithiasis in patients with hyperuricemia. *Urol. J.* 2020;18:34–39.
20. Arowojolu O, Goldfarb DS. Treatment of calcium nephrolithiasis in the patient with hyperuricosuria. *J. Nephrol.* 2014;27:601–605.
21. Wang K, Ge J, Han W, et al. Risk factors for kidney stone disease recurrence: A comprehensive meta-analysis. *BMC Urol.* 2022;22:62.
22. Ferraro PM, Curhan, GC, D'Addessi A, et al. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: Analysis of data from the literature. *J. Nephrol.* 2017;30:227–233.
23. Vaughan LE, Enders FT, Lieske JC, et al. Predictors of symptomatic kidney stone recurrence after the first and subsequent episodes. *Mayo Clin. Proc.* 2018;94:202–210.

Capitolul 31
Insuficiența renală acută

Dorin Dragoș, Maria Iuliana Ghenu, Dorin Ionescu

Definiție

Insuficiența renală acută (IRA) este caracterizată de scăderea bruscă (în ore sau zile) a funcției renale, reflectate de creșterea nivelului seric al creatininei, ureei și altor produse reziduale azotate (inclusiv al acidului uric), însoțite adesea de perturbări ale volumului lichidului extracelular și dezechilibre hidro-electrolitice și acido-bazice, la care se adaugă ulterior diverse alte manifestări.

Termenul IRA este înlocuit la ora actuală cu cel de leziune (injurie) acută a rinichiului (LAR/IAR) (en. *acute kidney injury* - AKI). Din punct de vedere medical, această substituție este incorectă în cazul IRA prerenale, când rinichiul nu este lezat, totuși există o scădere a funcției renale, complet reversibilă dacă recuperarea hemodinamică se produce rapid. Același lucru este valabil și pentru faza inițială a IRA obstructive (postrenale) când, de asemenea, există o scădere a funcției renale, deși rinichiul nu este lezat, iar restabilirea permeabilității tractului urinar poate fi urmată de recuperarea completă a funcției renale. De aceea definiția KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), cea mai utilizată definiție a LAR la ora actuală, presupune întâi excluderea IRA prerenale (prin corectarea statusului hemodinamic) și a formei inițiale, reversibile a IRA obstructive (prin îndepărtarea obstrucției tractului urinar); odată excluse acestea, LAR este definită drept:

- creșterea creatininemiei cu ≥0,3 mg/dl în 48 de ore *sau*
- creșterea creatininemiei de 1,5 ori față de valoarea de bază din ultimele șapte zile *sau*
- diureza <0,5 ml/kg/oră timp de 6 ore.

Date epidemiologice

Este o stare patologică frecventă în mediul spitalicesc, mai ales în secțiile de terapie intensivă (STI) și în unitățile de primire a urgențelor. IRA este prezentă la ~20% dintre pacienții internați într-un spital de urgență și la >50% dintre pacienții internați în STI a unui spital de urgență[24].

Incidența IRA este în creștere, în corelație cu creșterea vârstei pacienților internați în spitalele de urgență și în STI.

Asocierea IRA crește riscul de deces la pacienții internați, mai ales la cei transferați în STI, fapt reflectat de includerea creatininemiei drept unul dintre parametrii scorului SOFA, care prezice mortalitatea pacienților internați în STI.

În comunitate, IRA survine frecvent în anumite circumstanțe: boli diareice, boli infecțioase precum malaria și leptospiroza, dezastre naturale (mai ales cutremure), în timpul verii (bătrâni cu alterarea senzației de sete, invalizi care nu se pot hidrata singuri și care nu dispun de suport familial și social adecvat).

Etiopatogenie

Din punct de vedere etiologic/fiziopatologic (și cu puternice implicații terapeutice), IRA este clasificată drept *prerenală* – prin hipoperfuzie renală, fără a exista leziuni renale (~55% din totalul cazurilor de IRA); *renală* (*intrinsecă*)– prin lezarea directă a parenchimului renal (~40%); *postrenală* – prin obstrucția tractului urinar (~5%). IRA poate fi dobândită în comunitate sau în spital. IRA comunitară este cel mai adesea consecința unui episod de hipovolemie, a unei decompensări cardiace, a infecției (mai ales la vârstnici), a obstrucției de tract urinar (mai ales la bărbații vârstnici cu hiperplazie de prostată), un efect advers medicamentos sau în cadrul unei boli neoplazice (medicație nefrotoxică, sindrom de liză tumorală, obstrucție de tract urinar). IRA apare în timpul spitalizării cel mai frecvent în cadrul unei stări critice produse de un sepsis, o decompensare cardiacă sau hepatică ori în urma unei intervenții terapeutice, fie chirurgicale, fie medicamentoase (medicație direct nefrotoxică sau care periclitează hemodinamica renală).

IRA prerenală (azotemia prerenală)

IRA prerenală este determinată de hipoperfuzia renală produsă de hipovolemie, debitul cardiac scăzut, vasodilatația sistemică, vasoconstricția intrarenală selectivă sau medicamente care perturbă reacțiile autoreglatoare ale rinichiului (precum AINS și IECA/BRA), mecanisme care uneori acționează în combinație. În IRA prerenală, prin definiție, parenchimul renal nu este lezat, IRA fiind în general reversibilă odată cu restabilirea presiunii de perfuzie renală. Dacă hipoperfuzia renală este mai severă și/sau prelungită, se produce leziunea ischemică a rinichiului, de regulă a tubilor renali, leziune care poate avea grade variate de severitate, mergând până la necroză tubulară acută (NTA). Dacă hipoperfuzia renală este și mai severă, nu doar tubii sunt afectați, ci întregul parenchim renal, consecința fiind necroza corticală acută cu insuficiență renală ireversibilă.

Cauzele IRA prerenale pot fi sistematizate astfel:

- Discrepanța dintre conținut și conținător:
  - Prea puțin conținut – nu există destul sânge (hipovolemie):
    - pierdere de sânge: hemoragie acută (operație, naștere, traumatism, hemoragie digestivă etc.), izolată sau în cadrul unui sindrom hemoragipar;
    - pierdere de lichide pe cale:
      - digestivă, pe căi naturale (vărsături, diaree, în particular diareea indusă prin administrare de fosfat de sodiu în vederea pregătirii pentru colonoscopie) sau artificiale (sonde de aspirație, stome, fistule entero-cutanate);
      - cutanată: transpirație, arsuri;
      - urinară: diureză excesivă (de la diuretice), diureză osmotică (de exemplu, în diabetul zaharat), insuficiență corticosuprarenaliană, diabet insipid nefrogen;
    - sechestrare extravasculară de lichide: pancreatită, peritonită, rabdomioliză (prin traumatisme), arsuri, hipoalbuminemie severă (sindrom nefrotic, insuficiență hepatică, carențială);
    - scăderea ingestiei: leziuni neurologice care perturbă mecanismul setei sau împiedică aportul, neglijarea unui pacient invalid, perturbarea stării psihice;
  - Conținător prea larg – vasodilatație sistemică: stare septică/șoc septic, șoc anafilactic, medicamente (antihipertensive vasodilatatoare), anestezie;
- Afectarea pompei – nu pleacă destul sânge din inimă, scade debitul cardiac și, deci, volumul sangvin circulant eficient (VSCE) în cadrul unor afecțiuni cardiace și/sau vasculare pulmonare:
  - Ventriculul stâng (VS) nu se umple destul:
    - tamponadă (nici ventriculul drept –VD – nu se umple suficient);
    - VD nu trimite destul sânge:
      - VD nu se umple destul: tamponadă cardiacă, scăderea întoarcerii venoase (de exemplu, sindrom de compartiment abdominal sau ventilație cu presiune pozitivă);
      - VD nu pompează destul: infarct de VD;
    - obstacol care nu permite trecerea sângelui din VD în VS: tromboembolism pulmonar masiv (cu hipertensiune arterială pulmonară acută și decompensare acută a VD);
  - VS nu pompează destul:
    - scăderea funcției de pompă a VS prin afectarea miocardului: abolirea funcției contractile a miocardului însoțită de necroză (infarct miocardic – se poate ajunge până la șoc cardiogen) sau fără necroză (acută – miocard siderat[*]; cronică – miocard hibernant[**]);
    - tulburări de ritm sau de conducere: episoade prelungite de tahiaritmie paroxistică sau bradiaritmie;
    - valvulopatii acute (insuficiență mitrală acută, insuficiență aortică acută);
- Afectarea directă a vaselor prin care sângele ajunge la glomeruli:
  - Afectare macrovasculară: ocluzia acută a arterelor renale (disecție de aortă);
  - Afectare microvasculară (în mod normal, perfuzia glomerulară adecvată este menținută prin dilatația arteriolelor aferente, mediată de prostaglandine, cuplată cu constricția arteriolelor eferente mediată de angiotensina II) – perturbarea autoreglării microcirculației renale (mai ales în condiții de hipoperfuzie) prin:
    - inhibitorii de ciclooxigenază, mai ales antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care duc la scăderea sintezei de prostaglandine, urmată de arterioloconstricție aferentă și scăderea fluxului sangvin glomerular;
    - inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocantele receptorilor

---

[*] Perturbarea acută a funcției contractile miocardice după un episod ischemic și care poate persista câteva ore după o ischemie trecătoare neletală, dar este urmată, în cele din urmă, de recuperare funcțională completă.

[**] Este caracterizat de: flux de sânge diminuat episodic și/sau cronic, determinând scăderea funcției contractile a miocardului; ischemie miocardică ducând la remodelare fără necroză și la prioritizarea proceselor metabolice față de funcția contractilă în celule miocardice; rezervă contractilă reziduală ca răspuns la stimularea inotropă (la cel puțin jumătate din cazurile clinice); recuperarea funcției contractile după revascularizare.

    angiotensinei II (BRA), care duc la scăderea sintezei sau acțiunii angiotensinei II, urmate de arteriolodilatație eferentă și scăderea presiunii de perfuzie glomerulare; administrarea de IECA sau BRA generează un risc mare de IRA la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală (sau stenoză unilaterală pe rinichi unic), la care menținerea presiunii de perfuzie glomerulare depinde de constricția arteriolei eferente, mediată de angiotensina II;
  - vasoconstricție renală: insuficiență cardiacă severă, sindrom hepato-renal (se asociază cu vasodilatație sistemică), AINS, inhibitori de calcineurină, hipercalcemie, catecolamine, amfotericină B;
- Sindrom de hipervisсozitate: mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenström, policitemia vera.

Nu rareori aceste mecanisme se combină, astfel încât cauze care acționând individual nu ar fi suficiente pentru a produce IRA, acționând în asociere își sumează efectele și duc la IRA. De exemplu, riscul de a se produce IRA prin perturbarea microcirculației în urma administrării de IECA/BRA sau de AINS este mai mare dacă survine simultan și o altă cauză de scădere a perfuziei renale, de exemplu hipovolemie (cum este cazul la vârstnici, cel mai adesea prin deshidratare) sau deprimarea pompei cardiace.

Fiziopatologia IRA prerenale. Hipovolemia, prin scăderea tensiunii arteriale sistemice, determină scăderea întinderii baroreceptorilor arteriali (de exemplu, din sinusul carotidian) și cardiaci, ceea ce declanșează reacții neurohormonale coordonate, având drept scop restabilirea volemiei și a tensiunii arteriale (stimularea sistemului nervos simpatic, activarea SRAA, eliberarea de AVP) prin:

- vasoconstricție în teritoriile neesențiale (mușchi, piele, viscere, inclusiv rinichi, vasoconstricția renală determinând scăderea fluxului sangvin renal), cu scopul de a menține presiunea de perfuzie în teritoriile esențiale (inimă și creier);
- inhibarea pierderii de sare prin transpirație;
- stimularea setei și a apetitului pentru sare;
- retenție hidro-salină renală.

Dacă hipoperfuzia este ușoară, mecanismele compensatorii pot menține perfuzia renală și RFG. Aceste mecanisme constau în:

1. Vasodilatația arteriolei aferente – printr-un reflex miogen local (autoreglare) declanșat de receptorii de întindere din arteriola aferentă, stimulați de scăderea presiunii intraluminale, și prin creșterea biosintezei prostaglandinelor vasodilatatoare, de exemplu, PGE_2 și PGI_2;
2. Constricția preferențială a arteriolei eferente indusă de angiotensina II (sintetizată sub acțiunea reninei eliberate ca urmare a scăderii presiunii de perfuzie glomerulare). În combinație, dilatația aferentei și constricția eferentei permit menținerea presiunii intraglomerulare, ceea ce crește fracția de filtrare (proporția de plasmă filtrată din cantitatea totală de plasmă care curge prin capilarele glomerulare) și, astfel, prezervarea RFG.
3. Autoreglare prin bucla de reacție (feedback) tubulo-glomerulară, în care scăderea concentrației de anioni de Cl^- la nivelul *macula densa* produce dilatația (parțial mediată de NO) arteriolei aferente situate în imediata vecinătate, ceea ce crește perfuzia glomerulară.
4. Creșterea sintezei intrarenale a mediatorilor vasodilatatori: prostaglandine (prostaciclină, prostaglandină E_2), kinine (sub acțiunea kalikreinei) și, posibil, oxid nitric (NO).

Dacă însă hipoperfuzia este mai severă și/sau mai prelungită, mecanismele compensatorii vor fi depășite, ducând la scăderea filtrării glomerulare și la IRA prerenală.

Mecanismele de menținere a RFG în condiții de hipotensiune sistemică au un prag sub care devin ineficiente, prag situat la 80 mm Hg pentru adulții sănătoși, dar mai sus (inclusiv la niveluri ale tensiunii arteriale sistolice aparent normale) la persoanele la care arteriola aferentă are o capacitate redusă de a se dilata, din cauza îngustării arteriolelor intrarenale prin hialinoză și hiperplazie miointimală la persoanele vârstnice și/sau cu hipertensiune de lungă durată (cu nefroangioscleroză consecutivă), arteriolopatie diabetică ori diverse forme de boală reno-vasculară ocluzivă (cel mai adesea aterosclerotică). La aceste persoane cu risc crescut, grade relativ mici de hipotensiune pot provoca IRA prerenală.

Medicamentele care împiedică reacțiile adaptative la hipoperfuzie pot converti hipoperfuzia renală compensată în IRA prerenală sau chiar NTA; aceste medicamente includ inhibitorii sintezei prostaglandinelor renale (AINS) și inhibitorii sintezei sau acțiunii angiotensinei (IECA și BRA). AINS nu compromit RFG la indivizii sănătoși, dar pot precipita IRA prerenală la pacienții cu depleție volemică sau la cei cu BCR (la care RFG este menținută, parțial, prin hiperfiltrarea prin nefronii funcționali restanți, mediată de prostaglandine). IECA și BRA trebuie folosiți cu grijă specială la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau cu stenoză unilaterală pe rinichi unic funcțional; în aceste situații, perfuzia și filtrarea glomerulară pot fi foarte dependente de acțiunea angiotensinei II, care menține RFG în aceste circumstanțe, atât prin creșterea tensiunii arteriale sistemice, cât și prin constricția selectivă a arteriolei eferente - IECA și BRA amputează aceste reacții și pot precipita IRA.

Sindromul hepato-renal (SHR) este o formă aparte de IRA prerenală care adesea apare drept complicație a cirozei avansate și insuficienței hepatice acute, cel mai frecvent în asociere cu ascită. Rinichii nu au leziuni organice, dar funcția lor este afectată de alterarea raportului dintre rezistențele vasculare renală și sistemică: vasodilatație splanhnică (asociată cu șuntare arterio-venoasă) combinată cu vasoconstricție renală marcată. Corectarea bolii hepatice (de exemplu, prin transplant hepatic) duce la rezoluția IRA. Dintre cele două tipuri de SHR, tipul 2 are o evoluție mai insidioasă, spre deosebire de tipul 1, care are o evoluție mai acută și mai agresivă, IRA progresând chiar și după ameliorarea hemodinamicii sistemice și asociindu-se cu o mortalitate >90%.

IRA renală (intrinsecă, lezională)

Cele mai frecvente cauze de leziune (injurie) acută a rinichiului (LAR) (termenul preferat actual pentru IRA intrinsecă) sunt stările septice, ischemia (în multe cazuri, IRA prerenală progresează până la leziune tubulară) și nefrotoxinele (endogene și exogene). În majoritatea cazurilor de IRA intrinsecă se poate identifica o circumstanță producătoare de hipoperfuzie renală (cel mai adesea în asociere cu hipotensiune), o stare septică severă sau o substanță nefrotoxică. Restabilirea perfuziei renale (cel mai adesea, odată cu normalizarea tensiunii arteriale), rezolvarea stării septice și/sau oprirea nefrotoxicului sunt deseori suficiente pentru recuperarea funcției renale, prin rezoluția leziunilor tubulare, de multe ori fără să fie nevoie de dializă.

Cauzele IRA renale (intrinseci) pot fi clasificate pe baza structurilor renale afectate predominant: epiteliul tubular (prin agresiune ischemică sau nefrotoxică ori în cadrul unei stări septice, lezarea epiteliului tubular putând merge până la NTA), structurile tubulo-interstițiale, microcirculația (inclusiv glomerulii), vasele renale mai mari:

- Lezarea epiteliului tubular include trei variante:
  - *LAR ischemică* – are aceleași cauze ca și IRA prerenală (dar mai severe și/sau mai îndelungate);
  - *LAR toxică* – poate fi provocată de substanțe toxice:
    - *exogene*: substanțe utilizate în scop diagnostic (agenți de contrast iodați, gadoliniu, fosfat de sodiu), inhibitori de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus) (pot induce atât LAR toxică, cât și IRA prerenală), chimioterapice (cisplatină, carboplatină, ifosfamidă, bevacizumab, mitomicină C, gemcitabină.), antibiotice (aminoglicozide, vancomicină), antivirale (aciclovir, tenofovir, cidofovir), antifungice (amfotericină B), toxice industriale sau farmaceutice (etilenglicol, dietilenglicol, melamină, acid aristolohic);
    - *endogene*: rabdomioliză, hemoliză;
  - *LAR indusă de sepsis* – se poate asocia cu LAR ischemică secundară șocului septic;
- Lezarea structurilor tubulo-interstițiale:
  - medicamente, mai ales antibiotice – în special β-lactamine (peniciline și cefalosporine), dar și sulfonamide, chinolone, rifampicină, AINS, diuretice, inhibitorii pompei de protoni determinând nefrită tubulo-interstițială alergică;
  - infecții severe (bacteriene, virale): pielonefrită (doar dacă este bilaterală sau celălalt rinichi este nefuncțional);
  - boli sistemice (de exemplu, lupus eritematos sistemic, sindromul Sjögren);
  - nefrită tubulo-interstițială cu uveită;
  - boli infiltrative (de exemplu, sarcoidoză, limfom, leucemie);
  - obstrucție intratubulară:
    - endogenă: paraproteine (mielom multiplu), acid uric (tumoră, sindrom de liză tumorală), oxaloză sistemică;
    - exogenă: aciclovir, ganciclovir, metotrexat, indinavir;
- Leziunile macrovasculare – ocluzia vaselor renale mari: artere și vene (se poate produce scăderea semnificativă a RFG doar dacă leziunile sunt bilaterale sau unilaterale pe rinichi unic funcțional);
  - obstrucția arterelor renale poate fi produsă de: ateroembolusuri (embolusuri bogate în colesterol rezultate prin fragmentarea unei plăci de aterom), tromboembolusuri, tromboză *in situ* (pe placă aterosclerotică ulcerată, într-un anevrism, secundar unor leziuni vasculitice), disecție de aortă, vasculită de vas mare;
  - obstrucția venei renale prin tromboză (mai ales în cadrul unui sindrom nefrotic cu proteinurie masivă) sau compresiune; administrarea unor cantități mari de lichide pentru compensarea hipovolemiei (mai ales în traumatisme, arsuri, pancreatită acută) poate duce la pierderea de lichide în spațiul retroperitoneal și/sau în cavitatea abdominală și la creșterea consecutivă a presiunii în aceste teritorii cu dezvoltarea *sindromului de compartiment abdominal*: presiunile intraabdominale mult crescute (de obicei >20 mm Hg) duc la compresiunea venei renale.

- Leziunile microvasculare:
  - glomerulare: glomerulonefrite, vasculite de vas mic primare (idiopatice, nu sunt asociate cu o boală sistemică) sau secundare (paraneoplazice, apărute ca reacție la un medicament sau asociate cu o boală sistemică). Se manifestă fie ca sindrom nefritic cu sediment urinar activ (hematurie cu hematii dismorfe, cilindri hematici, grade variabile de proteinurie), fie ca sindrom nefrotic (proteinurie >3,5 g/24 de ore, hipoalbuminemie etc.);
  - arteriolare: microangiopatii trombotice (sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică), boli autoimune de țesut conjunctiv (lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică), coagulare intravasculară diseminată, HTA malignă, preeclampsie.

În multe cazuri de IRA ischemică sau nefrotoxică, denumirea clasică NTA este neadecvată, pacienții respectivi neavând semne morfopatologice de necroză celulară. De aceea, la ora actuală se folosește sintagma *leziune acută a rinichiului* (LAR), justificată de rolul important al lezării subletale a celulelor epiteliale tubulare și a altor celule renale (de exemplu, a celor endoteliale) în patogeneza acestui sindrom.

Fiziopatologia NTA ischemice

În mod normal, rinichii necesită o mare cantitate de sânge și de oxigen: 20-25% din debitul cardiac și 10% din consumul de oxigen de repaus, deși reprezintă doar 0,5% din masa corpului uman. Cea mai mare parte (90%) a sângelui care ajunge la rinichi este destinat corticalei (glomerulilor, mai exact), astfel încât medulara (incluzând tubii) primește puțin sânge (un aflux mare de sânge ar disipa substanțele osmolare care participă la menținerea hipertoniei medulare), aflându-se într-o stare de relativă hipoxie, ceea ce o face sensibilă la ischemie, mai ales medulara externă (din cauza felului în care sunt dispuse vasele de sânge care perfuzează tubii), unde sunt situate segmentele S3 ale tubilor contorți proximali, intens active metabolic, așadar cu un consum energetic crescut și, în consecință, foarte vulnerabile la ischemie.

Hipoperfuzia renală produce inițial IRA prerenală. Însă, dacă hipoperfuzia este severă și/sau prelungită, se produce lezarea celulelor tubulare, care poate ajunge până la NTA ischemică, iar în formele cele mai severe este afectat întreg parenchimul renal (nu doar medulara, ci și corticala) cu necroză corticală bilaterală și insuficiență renală (IR) ireversibilă.

În NTA ischemică, celulele epiteliale tubulare sunt lezate (spre deosebire de IRA prerenală, în care nu survin leziuni celulare), astfel încât vindecarea necesită repararea și regenerarea celulelor renale, ceea ce durează de obicei una-două săptămâni după normalizarea perfuziei renale. NTA ischemică apare cel mai adesea după intervenții chirurgicale cardiovasculare majore, traumatisme severe, hipovolemie (hemoragie, deshidratare), sepsis (când survine și LAR intrasepsis). De obicei, ischemia izolată nu este suficientă pentru a determina LAR severă dacă rinichiul era anterior normal, astfel încât producerea LAR presupune de obicei:

- leziune renală preexistentă ce reduce rezerva funcțională renală (BCR sau vârstă avansată);
- leziune concomitentă: stare septică, medicamente vasoactive sau nefrotoxice, rabdomioliză, stare inflamatoare sistemică (arsuri, pancreatită).

Lezarea tubului contort proximal scade reabsorbția de sodiu (Na^+) și clor (Cl^-), ca urmare ionii de Cl^- (și Na^+) ajung în număr mare la macula densa, determinând, prin activarea buclei de reacție tubulo-glomerulare, constricția arteriolei aferente (prin creșterea tonusului bazal, creșterea reactivității la vasoconstrictori și scăderea răspunsului la vasodilatatori), ceea ce accentuează hipoperfuzia glomerulară.

Hipoxia tisulară renală se răsfrânge asupra microvascularizației (din glomeruli și medulară) determinând creșterea rezistenței vasculare (cu agravarea hipoxiei, vasoconstricția preglomerulară persistentă determinând scăderea filtrării glomerulare), lezarea endoteliului și a musculaturii netede vasculare (ceea ce agravează suplimentar hipoxia) și aderarea leucocitelor la endoteliu în vasele mici. Creșterea rezistenței vasculare este produsă de tendința la *vasoconstricție* (imprimată de endotelină, adenozină, angiotensina II, leucotriene, tromboxanul A_2, hipertonie simpatică, pe fondul unei reactivități crescute la mediatorii vasoconstrictori) asociată cu *scăderea vasodilatației* (induse de oxid nitric, prostaciclină, acetilcolină, bradikinină, pe fondul unei reactivități scăzute la vasodilatatoare). Aderența leucocitelor la endoteliu în vasele mici produce obstrucție vasculară și activarea leucocitelor (care declanșează o reacție inflamatoare), ducând la scăderea suplimentară a fluxului de sânge, cu agravarea hipoxiei.

Hipoxia tisulară renală se repercutează asupra tubilor, determinând distrugerea citoscheletului, pierderea polarității, apoptoză și necroză, descuamarea celulelor (atât viabile, cât și necrozate), obstrucția mecanică a tubilor prin resturile celulelor tubulare necrozate, scurgerea fluidului tubular în interstițiu (din cauza pierderii funcției sau descuamării celulelor tubulare), eliberarea de mediatori inflamatori și vasoactivi care accentuează leziunile microvasculare și, prin aceasta, hipoxia. Obstrucția tubilor și scurgerea lichidului tubular în interstițiu contribuie la reducerea diurezei.

NTA ischemică evoluează de obicei în patru faze: inițiere, extindere, menținere și recuperare.

Faza de inițiere este precedată adesea de o perioadă de azotemie prerenală, când acționează diversele cauze de ischemie, dar epiteliul tubular își menține integritatea și celulele epiteliale tubulare sunt încă normale (normal diferențiate și polarizate), deși RFG scade, din cauza scăderii presiunii de ultrafiltrare glomerulară, ca urmare a scăderii fluxului de sânge renal.

În faza de inițiere, care durează ore sau zile, începe alterarea morfologică și funcțională a celulelor tubulare. Leziunile ischemice au severitatea cea mai mare în segmentul S_3 al tubului proximal și în porțiunea medulară a ramului gros ascendent al ansei Henle; aceste segmente au o sensibilitate crescută la ischemie din cauza *consumului energetic* crescut (impus de ritmul intens al transportului activ de solviți dependent de ATP) și a localizării în *medulara externă*, care în mod normal este relativ *hipoxică*. Ischemia celulară determină scăderea rezervelor de ATP, inhibarea transportului activ al sodiului, ruperea citoscheletului, pierderea polarității celulare, pierderea legăturilor dintre celule, precum și dintre celule și matrice, formarea de radicali liberi ai oxigenului. Dacă fluxul de sânge renal este restabilit în această perioadă, leziunea renală poate fi limitată. În caz contrar, severitatea leziunilor celulare se accentuează până la apoptoză sau necroză.

În faza de extindere, ca urmare a persistenței leziunii ischemice, începe să se producă apoptoza/necroza celulară, cu alterarea integrității epiteliale și a funcției tubulare; celulele își pierd polaritatea și se desprind de pe membrana bazală tubulară, cad în lumen și determină obstrucție luminală. Simultan survine un proces inflamator, care duce la colmatarea capilarelor, cu agravarea ischemiei. La obstrucția capilarelor contribuie și leziunile endoteliale. La scăderea RFG contribuie (pe lângă scăderea presiunii de ultrafiltrare glomerulare, ca urmare a scăderii fluxului de sânge renal) scurgerea filtratului glomerular înapoi prin epiteliul tubular lezat și blocarea fluxului tubular prin detritusul necrotic și prin cilindrii formați din celule epiteliale desprinse.

În faza de menținere, care durează de obicei una-două săptămâni, RFG se stabilizează la nivelul minim atins (de obicei 5-10 ml/min.), diureza ajunge, de asemenea, la nivelul cel mai scăzut și este posibil să apară complicații uremice. Printre factorii/mecanismele care mențin RFG scăzută, în ciuda corectării hemodinamicii sistemice, se află vasoconstricția intrarenală persistentă și ischemia medulară produse de substanțele vasoactive eliberate din celulele endoteliale lezate, congestia vaselor de sânge medulare, leziunea de reperfuzie indusă de speciile reactive de oxigen și de mediatorii inflamatori eliberați de leucocite sau de celulele renale, bucla de reglare tubulo-glomerulară. Aceasta din urmă poate contribui la vasoconstricția intrarenală persistentă, prin generarea unui cerc vicios declanșat de lezarea celulelor tubulare, ceea ce duce la alterarea funcției tubulare, cu scăderea reabsorbției tubulare a Na, astfel încât o cantitate crescută de Na ajunge în tubul distal, unde este detectat de celulele epiteliale specializate din *macula densa*, care produc constricția arteriolei aferente adiacente, cu scăderea suplimentară a perfuziei și filtrării glomerulare. Această fază se încheie atunci când începe refacerea epiteliului tubular prin proliferarea celulelor dediferențiate.

În faza de recuperare survin repararea și regenerarea celulelor epiteliale tubulare, cu revenirea treptată a RFG la nivelurile anterioare. Celulele tubulare își recapătă polaritatea, ceea ce duce la restabilirea funcției tubulare normale. Dacă recuperarea funcției celulelor tubulare (reabsorbția solviților și a apei) întârzie față de filtrarea glomerulară, poate surveni o perioadă de poliurie, care poate genera dezechilibre hidro-electrolitice.

Fiziopatologia NTA nefrotoxice

Sensibilitatea rinichiului la agresiuni toxice este consecința fluxului de sânge crescut, necesar pentru exercitarea funcției de epurare și a funcției de concentrare și metabolizare a toxinelor. Factorii de risc pentru apariția nefrotoxicității sunt vârsta înaintată, patologia renală cronică preexistentă, hipovolemia sau scăderea volumului sangvin circulant eficient (VSCE), expunerea concomitentă la alte toxine. Nefrotoxicele pot fi clasificate drept agenți exogeni (incluzând agenți farmacologici și nefarmacologici) și endogeni. Lista nefrotoxinelor exogene nefarmacologice include metale grele (plumb, mercur), endotoxine, solvenți organici, etilenglicol, paraquat. Agenții exogeni cel mai frecvent întâlniți în practică sunt însă agenții farmacologici; aceștia pot acționa prin mai multe mecanisme, dintre care cele mai frecvente sunt vasoconstricția intrarenală, toxicitatea directă și obstrucția intratubulară.

Vasoconstricția intrarenală contribuie la nefrotoxicitatea substanțelor de contrast, a inhibitorilor de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus), amfotericinei B și manitolului. Se produce scăderea acută a fluxului de sânge renal și a RFG, cu reducerea fracției de excreție a sodiului. De obicei, sedimentul urinar se menține relativ benign; doar în cazurile severe apar semne clinice sau morfopatologice de necroză a celulelor tubulare. În plus, substanțele de contrast generează specii reactive de oxigen, care sunt toxice direct pentru celulele tubulare.

În nefropatia indusă de substanțele de contrast, creșterea retenției azotate începe acut (la una-două zile de la expunere), dar este reversibilă (culminează la 3-5 zile, rezoluție la o săptămână). Factorii de risc includ circumstanțele ce reduc fluxul de sânge renal (insuficiență cardiacă, hipovolemie) și afecțiunile care produc leziuni renale: patologie renală cronică preexistentă, diabet zaharat, mielom multiplu (vulnerabilitatea rinichiului afectat de mielomul multiplu este în mod special crescută). Probabilitatea de producere a leziunii este influențată de doza substanței de contrast și de tipul acesteia (risc redus la cele izoosmolare, mai mare la cele hipoosmolare și cel mai mare la cele hiperosmolare). În general, lipsesc modificările urinare caracteristice pentru NTA, sedimentul urinar fiind benign, iar FE_{Na} fiind tipic scăzută (și nu crescută, cum ar fi de așteptat într-o LAR). La producerea nefropatiei la substanța de contrast concură toate cele trei mecanisme clasice ale IRA: ischemia (vasoconstricție prin perturbarea efectului reglator exercitat de oxidul nitric, endotelină și/sau adenozină și ocluziile microvasculare secundare viscozității crescute, determinând hipoxie în medulara externă), lezarea celulelor tubulare (prin toxicitatea directă a substanței de contrast pe care celulele tubulare proximale o concentrează și prin agresivitatea radicalilor liberi ai oxigenului) și obstrucția (prin precipitarea substanței de contrast).

Și substanța de contrast folosită la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) (gadoliniu în doze mari) a fost incriminată în producerea LAR.

Inhibitorii de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus) determină constricția arteriolelor aferentă și eferentă, cu scăderea fluxului sangvin renal și a RFG, probabil prin perturbarea funcției endoteliale, ducând la scăderea producției de vasodilatatoare (prostaglandine și oxid nitric) și eliberarea crescută de vasoconstrictoare (endotelină și tromboxan). Este posibil să intervină și creșterea tonusului simpatic, factorul de creștere transformant beta 1 și producția crescută de specii reactive de oxigen și azot. Biopsia renală evidențiază arteriolopatie acută și vacuolizare tubulară.

Printre agenții farmacologici cu toxicitate directă pentru celulele tubulare și/sau care provoacă obstrucție intratubulară se află mai ales antimicrobiene (vancomicină, aminoglicozide, amfotericină B, aciclovir, foscarnet, pentamidină) și antineoplazice (cisplatină și carboplatină, ifosfamidă).

Vancomicina se acumulează în celulele tubulare proximale, determinând apoptoză. Potențialul nefrotoxic crește în asociere cu beta-lactaminele hidrofobe (cum sunt piperacilina și antistafilococicele) sau cu alți agenți nefrotoxici (aminoglicozide, amfotericina B, substanțe de contrast).

Aminoglicozidele produc IRA în 10-30% din cazuri; se acumulează în celulele tubulare, atingând concentrații superioare celor din plasmă și determinând leziune celulară prin stres oxidativ. IRA apare de obicei după 5-7 zile de tratament, uneori chiar după întreruperea tratamentului. În mod caracteristic, scade capacitatea de concentrare a urinei întrucât, pe lângă celulele tubulare proximale, sunt lezate și cele distale. De obicei nu apare oliguria; adesea nivelul seric al Mg^{2+} este scăzut.

Amfotericina B produce IRA dependentă de doza cumulată (cu atât mai mare cu cât doza zilnică și durata tratamentului sunt mai mari) prin ischemie (indusă de amplificarea buclei de reacție tubulo-glomerulare, determinând vasoconstricție intrarenală) și toxicitate directă asupra epiteliului tubular proximal (prin speciile reactive de oxigen și crearea de pori în membrană prin legarea de colesterolul membranar). Se asociază cu poliurie și pierderea de bicarbonat (acidoza metabolică cu gaură anionică normală), calciu (hipocalcemie) și magneziu (hipomagnezemie). Modalitățile mai noi (lipozomale) de administrare a amfotericinei B au nefrotoxicitate mai mică.

Aciclovirul poate obstrua tubii renali prin precipitare intraluminală, mai ales când atinge concentrații crescute, fie prin administrarea bruscă (*in bolus*) în doze mari (500 mg/m^2), fie în condiții de hipovolemie.

Foscarnetul și *pentamidina*, antimicrobiene rareori prescrise, ca și antiviralele *tenofovir* și *cidofovir*, fiind toxice pentru celule tubulare, provoacă adesea LAR.

Ca și aminoglicozidele, *cisplatina* și *carboplatina* se acumulează în celulele tubulare proximale și provoacă necroza și apoptoza acestora, inducând LAR de obicei după 5-7 zile de la expunere (uneori mai devreme dacă există factori de risc suplimentari, precum BCR preexistentă, vârsta avansată, hipoalbuminemia, alte medicamente nefrotoxice administrate concomitent), cel mai adesea în asociere cu pierderea de potasiu și magneziu. Nefrotoxicitatea limitează doza în care poate fi administrată cisplatina și poate fi prevenită, într-o anumită măsură, prin hidratarea energică.

Ifosfamida poate produce cistită hemoragică (așadar hematurie, ca și ciclofosfamida) și este toxică pentru celulele tubulare proximale, determinând disfuncția globală a acestora (manifestată ca sindrom Fanconi cu acidoză renală tubulară de tip 2, hipokaliemie și poliurie) și LAR; în timp, poate produce insuficiență renală cronică.

O serie de medicamente antineoplazice pot provoca microangiopatie trombotică și LAR consecutivă: *mitomicină C*, *gemcitabină*, *bevacizumab*, acesta din urmă fiind un blocant al angiogenezei, care poate induce proteinurie și hipertensiune arterială prin lezarea capilarelor glomerulare.

Etilenglicolul, folosit în mod curent ca antigel, este un lichid incolor, inodor, dar dulce la gust, motiv pentru care sunt predispuși la intoxicație mai ales copiii. Simptomele evoluează în 3 stadii: <12 ore – confuzie; <24 de ore – insuficiență cardiacă, miocardită, edem pulmonar; 24-72 de ore – insuficiență renală acută. Prin oxidări succesive, etilenglicolul este metabolizat la glicolaldehidă, acid glicolic și oxalat. Acidul glicolic produce acidoză metabolică cu gaură anionică crescută și perturbă respirația celulară la nivel mitocondrial, astfel încât, simultan, apare și acidoză lactică. Oxalatul formează complexe cu Ca^{2+}, care se depun în rinichi, inimă, creier și plămâni. Diagnosticul se bazează pe determinarea directă în sânge a etilenglicolului și pe identificarea cristalelor de oxalat de Ca^{2+} în urină.

O serie de substanțe folosite industrial (dietilenglicol, melamină etc.) au fost implicate în producerea unor epidemii locale/regionale de LAR.

Dietilenglicolul, ingerat drept contaminant al unor produse farmaceutice, a fost implicat în cazuri de LAR. Prin metabolizare, produce acid 2-hidroxietoxi-acetic (care provoacă acidoză metabolică cu gaură anionică crescută și LAR) și acid diglicolic (care se acumulează în celulele tubulare proximale, determinând necroza acestora prin compromiterea producției de energie).

Melamina este un compus azotat organic utilizat în industrie și care a fost folosit în China pentru a falsifica determinările conținutului în proteine al laptelui; ingestia lui simultan cu acidul cianuric a determinat litiază renală și LAR. Împreună cu acidul cianuric formează un complex foarte stabil care precipită în urină, determinând obstrucția tubilor distali și colectori și litiază renală. Obstrucția tubulară (și posibil și toxicitatea directă asupra celulelor tubulare) poate determina LAR.

Acidul aristolohic (prezent în anumite plante din genul Aristolochia, care pot contamina recoltele de plante medicinale și cereale) poate determina leziuni renale, mai degrabă însă cronice decât acute, fiind incriminat în nefropatia indusă de anumite preparate fitoterapice chinezești utilizate pentru slăbit, precum și în nefropatia balcanică.

Manitolul (în doze >300 g la pacienții cu afectare renală preexistentă și >1 100 g la pacienții cu funcție renală normală) poate determina vasoconstricție renală și vacuolizare tubulară; administrarea concomitentă de furosemidă crește riscul de IRA.

Li se atribuie nefrotoxicitate și unor anestezice cu fluor, precum și paracetamolului.

Nefrotoxinele endogene includ calciul, mioglobina, hemoglobina, uratul, oxalatul, lanțurile ușoare (mielom multiplu). *Hipercalcemia* scade RFG, mai ales prin vasoconstricție intrarenală, dar și prin hipovolemia indusă de poliurie; hipercalcemia este una dintre principalele cauze de diabet insipid nefrogen dobândit la adult, împiedicând reabsorbția sodiului și apei, parțial prin efectul asupra receptorului sensibil la calciu***; hipercalcemia și hipercalciuria cresc pierderea de sodiu și apă prin urină.

Atât *rabdomioliza,* cât și *hemoliza* pot induce IRA, prezumtiv, prin favorizarea stresului oxidativ intrarenal (care lezează celulele tubulare), formarea de cilindri intratubulari (facilitată de hipovolemie și acidoză) și promovarea vasoconstricției intrarenale (care produce ischemie), ca urmare a inhibării acțiunii oxidului nitric (acțiune exercitată de hemoglobină și mioglobină, odată ajunse în afara celulelor). Cauze frecvente de rabdomioliză sunt traumatismele, ischemia musculară acută, criza convulsivă prelungită, efortul excesiv, șocul termic sau hipertermia malignă, bolile infecțioase, tulburările metabolice (de exemplu, hipofosfatemie, hipotiroidie severă). Hemoliza provoacă relativ rar IRA (prin hemoglobinurie), mai adesea după transfuzii de sânge.

În *mielomul multiplu,* IRA este provocată de cilindrii intratubulari formați din lanțuri ușoare de imunoglobuline filtrate și din alte proteine (inclusiv proteina Tamm-Horsfall, produsă de celulele ramului gros ascendent) (nefropatie mielomatoasă cu cilindri). În plus, lanțurile ușoare (proteinele Bence-Jones) sunt toxice direct asupra celulelor tubulare.

Când sunt severe, *hiperuricozuria* și *hiperoxaluria* pot produce IRA prin obstrucție intratubulară. Nefropatia urică acută poate fi un efect advers al tratamentului anumitor boli limfoproliferative și mieloproliferative (de exemplu, limfomul Burkitt, leucemia mielocitară acută), mai ales în urma lizei celulare produse de chimioterapie (sindromul de liză tumorală).

*** Receptorul sensibil la calciu (RSCa) este exprimat mai ales în glandele paratiroide și în rinichi. Joacă un rol esențial în aceste organe, întrucât percepe modificările calciului extracelular și adaptează secreția de PTH și reabsorbția calciului, astfel încât să mențină un nivel normal al calciului extracelular – principala funcție a RSCa pare să fie protejarea țesuturilor de concentrația excesivă de calciu din lichidul extracelular. În rinichi, RSCa este exprimat în toate segmentele nefronului și are un efect inhibitor asupra reabsorbției calciului, potasiului, sodiului și apei, în funcție de rolul particular al diferitelor segmente tubulare. Efectele lui inhibitoare intervin în modularea căilor de semnalizare folosite de tubulocite pentru a activa reabsorbția electroliților și a apei. Singurul loc în care nu există un astfel de efect inhibitor este tubul proximal, în care RSCa crește reabsorbția fosfatului pentru a contracara efectul PTH. RSCa mediază efectele renale adverse acute ale hipercalcemiei, care includ scăderea reabsorbției sodiului, a potasiului și a apei.

Morfopatologia LAR ischemice și nefrotoxice

În multe cazuri de IRA indusă de o stare septică sau de ischemie, procesul patologic subiacent nu constă în necroză tubulară, ci în inflamație, apoptoză și perturbarea perfuziei regionale.

În *NTA ischemică*, leziunile cele mai severe vizează segmentul S_3 al tubilor proximali, dar pot afecta și ramul gros ascendent al ansei Henle (situat în medulară) și constau în:

1. Necroza parcelară și focală a epiteliului tubular, cu desprinderea celulelor de pe membrana bazală și constituirea de cilindri (la care contribuie, pe lângă celulele epiteliale intacte sau degenerate, proteina Tamm-Horsfall și pigmenți), consecința fiind ocluzia lumenului tubular;
2. Adesea, acumulare de leucocite în *vasa recta* (probabil secundară leziunilor tubulare); caracteristică este absența leziunilor glomerulare sau vasculare.

În *NTA nefrotoxică*, leziunile cele mai severe afectează tubii proximali (ambele porțiuni: contortă și dreaptă), iar necroza celulară este mai puțin pronunțată decât în NTA ischemică.

Cauze particulare de LAR/IRA intrinsecă

Stările septice sunt o cauză importantă de LAR. Dintre pacienții cu sepsis sever, mai mult de jumătate dezvoltă LAR, complicație care se asociază cu mortalitate mult crescută. Degradarea funcției renale se produce, în majoritatea cazurilor, prin hipoperfuzie renală în cadrul colapsului hemodinamic (necesitând suport vasopresor) indus de starea septică, dar uneori poate surveni în absența hipotensiunii manifeste. Starea septică determină eliberarea de citokine, care cresc exprimarea și activitatea NO-sintetazei inductibile din vase, NO astfel rezultat producând arteriolodilatație generalizată, cu dilatarea excesivă a arteriolei eferente (în special în fazele timpurii ale stării septice), la care se adaugă vasoconstricția renală (indusă de activarea sistemului nervos simpatic și a SRAA, AVP și endotelină), ducând la scăderea presiunii de ultrafiltrare glomerulară și a RFG. Examenul morfopatologic evidențiază detritus celular și cilindri în lumenul tubular (cilindrii celulari pot fi observați și la examenul urinei), ceea ce dovedește că leziunea tubulară este o componentă a mecanismului fiziopatologic. Pe lângă aceasta, intervin probabil și alți factori induși de inflamație, precum citokine proinflamatoare (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α), chemokine, activarea complementului și a inflamazomului NLRP3, perturbarea microcirculației, leziunea și disfuncția endotelială, care determină tromboze microvasculare, aderarea și migrarea leucocitelor, creșterea permeabilității microvasculare generând edem interstițial, cu creșterea presiunii interstițiale și scăderea fluxului de sânge la tubuli, hipoxia producând leziune și disfuncție mitocondriale și specii reactive de oxigen, toate acestea contribuind la lezarea celulelor tubulare.

Arsurile și *pancreatita acută* provoacă, pe lângă pierderea masivă de lichide în compartimentele extravasculare (care produce hipovolemie, scăderea debitului cardiac și activarea sistemelor neuro-hormonale compensatorii), stare inflamatoare sistemică și risc de stare septică și leziune pulmonară acută, care facilitează apariția și progresia LAR.

În *NTI alergică* apar edemul interstițial și infiltratul inflamator tubulo-interstițial, constând în granulocite (tipic, dar nu întotdeauna, eozinofile), macrofage și/sau limfocite. NTI alergică poate fi declanșată practic de orice agent farmacologic, dar cel mai adesea de antibiotice (de exemplu, peniciline, cefalosporine, chinolone, sulfonamide, rifampicină) și de AINS.

IRA ateroembolică, care adesea este ireversibilă, survine la pacienții cu ateroscleroză severă, de obicei după intervenții pe aortă sau pe arterele renale (în timpul intervenției chirurgicale sau al angiografiei) ori după un traumatism; rareori, se poate produce și spontan. Traumatizarea plăcii de aterom duce la desprinderea unor cristale de colesterol, care embolizează în vasele renale, oprindu-se în arterele mici și medii, unde declanșează o reacție gigantocelulară și fibrotică (în peretele vasului), ce duce la îngustarea sau ocluzia lumenului vasului. Adesea, se asociază cu hipocomplementemie și eozinofilurie.

În *glomerulonefritele acute* survin leziuni proliferative sau semilunare, având ca substrat mecanisme imunologice (detaliate în capitolul corespunzător).

IRA postrenală (obstructivă)

Este responsabilă de <5% din cazurile de IRA dobândită în spital. Ansamblul celor doi rinichi are suficientă rezervă funcțională, astfel încât un singur rinichi este de ajuns pentru a asigura funcția renală; ca urmare, pentru a se produce IRA obstructivă este necesar fie ca ambii rinichi să fie afectați de obstrucție, fie ca rinichiul afectat să fie unic anatomic (un rinichi absent congenital ori chirurgical) sau funcțional, permanent (rinichi scleroatrofic, deci nefuncțional, sau cu o patologie preexistentă care îi amputează semnificativ funcția) ori temporar (rareori, când se asociază vasospasm reflex pe rinichiul contralateral).

Sediul obstrucției poate fi oriunde, de la pelvisul renal până la vârful uretrei. Cauzele obstrucției tractului urinar pot fi clasificate, în funcție de localizare:

- Joase (subvezicale):
  - colul vezical – obstrucția colului vezical este cea mai frecventă cauză de IRA postrenală și

de obicei este determinată de patologia prostatică (hipertrofie, neoplazie, infecție), vezica neurogenă sau tratamentul cu anticolinergice; mai rar, poate fi produsă de cheaguri de sânge, calculi, cancerul vezical;
  - uretra: stricturi, valve congenitale, spasm secundar unei uretrite;
  - catetere uretro-vezicale (de exemplu sonde Foley) obstruate.
- Înalte (supravezicale) – obstrucția ureterală (inclusiv joncțiunea pielo-ureterală) bilaterală poate fi produsă de:
  - obstrucția intraluminală prin calculi, cheaguri de sânge, fragmente tisulare necrozate desprinse din papilele renale;
  - compresiunea externă: abces, ligatură chirurgicală (din greșeală);
  - procesele patologice cu evoluție cronică (precum infiltrarea peretelui ureteral prin neoplasm și compresiunea externă prin fibroză retroperitoneală sau neoplazie) produc mai degrabă uropatie obstructivă cronică decât IRA obstructivă.

În stadiile timpurii ale obstrucției (ore sau zile), persistența filtrării glomerulare duce la creșterea presiunii intraluminale în amonte de sediul obstrucției, ceea ce provoacă distensia progresivă a ureterului proximal, pelvisului renal și calicelor. Creșterea consecutivă a presiunilor intratubulare determină inițial hiperemie prin dilatația arteriolei aferente, urmată însă de vasoconstricție intrarenală, mediată de factori vasoconstrictori (angiotensina II, tromboxanul A_2, AVP) și de scăderea sintezei de NO; vasoconstricția duce la hipoperfuzie glomerulară, cu scăderea RFG.

Diureza normală nu exclude o obstrucție parțială, întrucât filtratul glomerular (~100 l/zi) este în mod normal cu două ordine de mărime mai mare decât volumul urinei finale (~1 l/zi).

Tabloul clinic

Printre elementele de anamneză relevante la un pacient cu IRA se află:

1. Scăderea progresivă a diurezei și a greutății corporale;
2. Introducerea recentă a anumitor medicamente: diuretice, AINS, IECA, BRA;
3. Factorii de risc pentru NTA ischemică sau nefrotoxică (care reprezintă >90% din cazurile de IRA intrinsecă);
4. Elementele sugestive pentru alte boli reno-parenchimatoase care pot produce IRA, precum nefrită tubulo-interstițială alergică, ocluzie vasculară, glomerulonefrită (GN) acută sau rapid progresivă, pielonefrită, vasculită, ateroembolism, HTA malignă.

Factorii de risc pentru NTA ischemică includ șocul (de orice cauză; în cazul celui septic intervine și LAR intra-sepsis), intervențiile chirurgicale majore, persistența IRA după un episod de prăbușire tensională, în ciuda normalizării tensiunii arteriale. NTA nefrotoxică este sugerată de expunerea recentă la medicamente nefrotoxice, substanțe de contrast, toxine endogene.

Combinația de febră, artralgii, erupție eritematoasă pruriginoasă după expunerea la un medicament nou este evocatoare pentru *nefrita tubulo-interstițială alergică* (manifestările sistemice de hipersensibilitate sunt însă adesea absente). Durerea lombară poate semnifica *ocluzie vasculară* (artera sau vena renală), dar și boli parenchimatoase care destind capsula renală, de exemplu, glomerulonefrită (GN) severă sau *pielonefrită*. *Ateroembolismul* este sugerat de noduli subcutanați, *livedo reticularis*, plăci portocaliu deschis în arteriolele retiniene și ischemie digitală (degete sau porțiuni de degete cianotice), în ciuda pulsului palpabil la arterele distale (pedioasă, radială). Sindromul nefritic (oligurie, edem, HTA, sediment urinar activ) este evocator pentru *GN* acută sau *vasculită*. Leziunile hipertensive în diverse organe (de exemplu, edem papilar, manifestări neurologice, hipertrofie ventriculară stângă) pot indica *HTA malignă* (care, clinic, poate mima GN).

Manifestările IRA. De obicei, IRA este asimptomatică, fiind depistată prin monitorizarea parametrilor biochimici ai pacienților spitalizați, care evidențiază creșterea creatininemiei de la o determinare la alta. Manifestări obișnuite, pe lângă retenția azotată, sunt *oliguria* (diureza <400 ml/zi), tulburări electrolitice (mai ales *hiperkaliemie*) și acido-bazice (mai ales *acidoză* metabolică) și, în cazul IRA renale și postrenale, retenție hidro-salină cu *hiperhidratare* extracelulară (eventual edeme). Adesea, disfuncția renală este considerată reversibilă, deși revenirea la normal a creatininemiei poate masca leziuni renale reziduale ireversibile, care pot progresa (de regulă lent) până la BCR, inclusiv boală renală în stadiu final (BRSF). Un episod de LAR crește riscul instalării sau agravării BCR, riscul fiind încă și mai mare după un episod de LAR severă, necesitând terapia de substituție a funcției renale (TSFR), în acest caz crescând riscul evoluției ulterioare către BRSF, cu necesitatea de TSFR.

Tulburările de diureză. Tipic, pacientul cu IRA prerenală și cu LAR ischemică va avea oligurie sau chiar anurie în cazurile severe. Unii autori consideră oliguria

(<200 ml în 12 ore) și mai ales anuria (0-50 ml în 12 ore) drept indicații de inițiere a TSFR. Absența diurezei poate fi însă și consecința IRA postrenale cu obstrucția completă a tractului urinar, sintagma corectă în această situație fiind retenție acută de urină. Termenul *anurie* este neadecvat în acest caz (fiind sistată nu producția de urină, ci evacuarea acesteia din tractul urinar). Diferențierea celor două situații se poate realiza rapid prin ecografie: în cazul anuriei, vezica urinară este goală și nu există dilatații ale sistemului pielo-caliceal; în cazul retenției de urină, vezica urinară este (foarte) plină (glob vezical) și/sau sistemul pielo-caliceal este dilatat. Oliguria este în general absentă (400-1 000 ml/zi) în nefropatiile acute medicamentoase, arsuri, postoperator. Variațiile mari ale debitului urinar sugerează IRA postrenală cu obstrucție intermitentă, iar în IRA postrenală cu obstrucția parțială a tractului urinar și scăderea capacității tubulare de concentrare a urinei este posibil să apară chiar poliuria.

Faza preanurică (de debut)

Faza preanurică este caracterizată de manifestări sugestive pentru IRA prerenală (atunci când este cazul), manifestări ale bolii de bază (menționate mai sus în subcapitolul „Anamneza în IRA“) și de o serie de manifestări urinare și umorale, printre care oliguria (400-500 ml/zi, dar există și forme fără oligurie), scăderea eliminării urinare a produșilor reziduali azotați (uree, creatinină) și retenție azotată.

Manifestările sugestive pentru IRA prerenală includ manifestări de hipovolemie (sete, hipotensiune ortostatică, tahicardie, scăderea presiunii venoase jugulare, scăderea turgescenței cutanate, uscăciunea mucoaselor), manifestări ale unei stări septice (aceasta poate produce însă și IRA intrinsecă) și manifestări ale eventualelor boli care scad VSCE: hepatopatie cronică cu hipertensiune portală, insuficiență cardiacă avansată.

Faza anurică (de stare)

La 1-7 zile după evenimentul declanșator se instalează oligo-anuria (diureza scade la 100-200 ml/zi), a cărei severitate poate merge până la anurie francă. Această fază durează de obicei zile sau săptămâni (în medie, 10 zile), dar poate dura mai mult de 4 săptămâni când leziunile organice sunt severe: necroză corticală acută, GN acută severă, colagenoze/vasculite. Viteza cu care se instalează diversele manifestări ale IRA depinde de severitatea disfuncției renale și starea catabolică a pacientului.

Scăderea excreției compușilor reziduali produce sindrom uremic. Puține dintre simptomele sindromului uremic sunt explicate însă de produșii de retenție azotată (ureea, de exemplu, poate fi responsabilă, când depășește 100 mg/dl, de alterarea stării mintale și complicații hemoragice). Substanțele reziduale neeliminate de rinichii disfuncționali, altele decât produșii de retenție azotată (majoritatea necunoscute), exercită complexe efecte toxice asupra organismului, cunoscute drept sindrom uremic.

Tulburări **hidro-electrolitice** și **acido-bazice** induse de IRA sunt de obicei consecința incapacității rinichilor disfuncționali de a elimina diverse substanțe (hiperhidratarea, care poate induce hiponatremie, hiperkalemia, acidoza metabolică, hiperfosfatemia și consecința ei hipocalcemia, hipermagnezemia), la care se adaugă uneori efectele adverse ale intervențiilor terapeutice.

Scăderea excreției de sare și apă la pacientul oliguric/anuric duce la *expansiunea lichidului extracelular*, cu creștere în greutate, vene jugulare turgescente, edeme declive, raluri bazale bilaterale; dacă este severă, hiperhidratarea pulmonară poate merge până la edem pulmonar acut.

Acumularea apei administrate (prin ingestie, sondă nazo-gastrică, parenteral ca soluție de NaCl hipotonică sau de glucoză), în exces față de pierderile renale și extrarenale, poate produce *hiponatremie* de diluție cu *hipoosmolaritate* care, dacă este severă, poate genera anomalii neurologice, inclusiv convulsii.

Scăderea excreției de potasiu (din cauza disfuncției renale) produce *hiperkalemie*, o complicație frecventă a IRA. Hiperkalemia poate fi agravată de acidoza metabolică coexistentă, prin promovarea ieșirii potasiului din celule. Ea este severă, încă de la început, în formele de IRA asociate cu distrucție celulară (rabdomioliză, hemoliză, sindromul de liză tumorală), din cauza potasiului eliberat din celulele distruse. Hiperkalemia afectează potențialul membranar, fapt relevant mai ales pentru celulele musculare (inclusiv cardiace) și nervoase. Când este ușoară (<6 mmol/l) este de obicei asimptomatică. Când este mai severă produce slăbiciune musculară, tulburări de conducere cardiace, aritmii potențial letale, anomalii electrocardiografice.

Scăderea excreției radicalilor acizi din cauza disfuncției renale provoacă *acidoză metabolică*, o complicație tipică a IRA. Acidoza metabolică este adesea cu gaură anionică crescută, din cauza diverșilor anioni (sulfați, fosfați, urați, succinațietc.) neexcretați de rinichii disfuncționali, și se asociază, de regulă, cu hiperfosfatemie și hipersulfatemie. Acidoza metabolică este severă când intervine un mecanism care crește producția de radicali acizi:

1. Cetoacidoză (diabetică, privarea de alimente);
2. Acidoză lactică (prin hipoperfuzie tisulară, hepatopatie, stare septică);
3. Produși de catabolism ai etilenglicolului sau metanolului.

Când acidoza metabolică este severă (pH <7,1) se poate produce instabilitate hemodinamică prin scăderea contractilității ventriculare, aritmii, arteriolodilatație, venoconstricție și alterarea răspunsului la catecolaminele vasopresoare.

Hiperfosfatemia ușoară este prezentă aproape întotdeauna în IRA, ca o consecință a eliminării deficitare a fosfaților din cauza disfuncției renale. Hiperfosfatemia devine severă la pacienții hipercatabolici sau cu fenomene de citoliză (rabdomioliză, hemoliză, necroză tumorală).

La producerea *hipocalcemiei* contribuie depunerea metastatică de fosfat de calciu (poate duce la hipocalcemie mai ales când produsul fosfocalcic depășește 70 mg^2/dl^2), rezistența tisulară la acțiunea PTH, scăderea nivelurilor de vitamină D. *Hipocalcemia* este adesea asimptomatică, dar poate produce parestezii periorale, spasme, crampe musculare, convulsii, halucinații, confuzie, prelungirea QT, modificări nespecifice ale undei T. În evaluarea calcemiei trebuie ținut cont de albuminemie; în caz de hipoalbuminemie, va fi monitorizat calciul ionizat.

Manifestările **hematologice** includ anemie, manifestări hemoragipare, creșterea leucocitelor.

Anemia, tipic normocromă, apare rapid în IRA și este de obicei multifactorială, la producerea ei contribuind:

- Uremia (scade eritropoieza medulară, hemoliză intravasculară în mediul uremic/scăderea timpului de supraviețuire a hematiilor);
- Sângerarea (mai ales gastrointestinală);
- Pierderile de sânge prin prelevări repetate pentru investigații de laborator;
- Hemodiluția;
- Bolile coexistente (stare septică, hepatopatie, coagulare intravasculară diseminată).

Manifestările *hemoragipare* sunt produse de:

- Deficitul funcțional al trombocitelor din cauza mediului uremic;
- Trombocitopenie prin scăderea producției;
- Scăderea/anomalia factorilor de coagulare (de exemplu, disfuncția FVIII);
- Afectarea capilarelor;
- Leziuni ale mucoaselor (mai ales ulcerații gastrointestinale);
- Bolile coexistente (stare septică, hepatopatie, coagulare intravasculară diseminată).

La pacienții cu IRA, prelungirea timpului de sângerare este frecventă.

Leucocitoza este de obicei moderată, fiind produsă de:

- Creșterea granulocitopoiezei medulare;
- Ca reacție la stres;
- Infecții bacteriene, stare septică;
- Altă boală concomitentă.

Tulburările de **nutriție** includ scădere în greutate, malnutriție, adesea stare hipercatabolică.

Manifestările **digestive** includ anorexie, greață, vărsături, uscăciunea limbii și a mucoasei bucale, gingivită, limbă încărcată, halenă amoniacală, parotidită septică, meteorism abdominal, ileus dinamic, dureri abdominale difuze, sughiț (rebel la tratament), tulburări de tranzit (constipație, diaree), ulcerații ale mucoasei digestive (stomac, colon), care pot produce hemoragii digestive.

Manifestările **neuro-psihice** sunt produse de disfuncția metabolică, indusă de mediul uremic, hiperhidratare și/sau de acumularea intracelulară de calciu și constau în astenie fizică și psihică, crampe musculare, agitație, hiperreflectivitate, fasciculații, asterixis, convulsii (mai ales în caz de hiperhidratare, producând intoxicație cu apă), modificări de comportament (anxietate, paranoia etc.), somnolență, confuzie, comă.

Manifestările **cardiovasculare** cuprind tulburări de ritm și de conducere, insuficiență cardiacă, care poate produce edem pulmonar, HTA, pericardită uremică (manifestată de obicei ca frecătură pericardică, rareori produce exsudat pericardic, chiar și mai rar tamponadă). Modificările electrocardiografice sunt produse de obicei de *hiperpotasemie* (ascuțirea și înălțarea undelor T, lărgirea complexului QRS, lărgirea intervalului PR, aspect de bloc mono-, bi- sau trifascicular sau chiar de bloc atrio-ventricular complet, aplatizarea și lărgirea undei P până la dispariție, stop cardiac prin fibrilație ventriculară sau asistolă), uneori și de *hipocalcemie* (prelungirea QT, modificări nespecifice ale undei T).

Manifestările **respiratorii** includ:

1. Respirație acidotică (Kussmaul) produsă de acidoza metabolică;
2. Edem pulmonar intersitițial, mergând până la edem pulmonar acut, ca urmare a retenției hidro-saline produse de disfuncția renală și uneori a hiperhidratării induse de fluidele administrate intravenos (i.v.) în scop terapeutic;
3. Plămân uremic provocat de retenția azotată;
4. Infecții respiratorii. O serie de boli sistemice (lupus eritematos sistemic, granulomatoza cu poliangeita, sindromul Goodpasture etc.) produc sindroame reno-pulmonare prin afectarea simultană a rinichilor (generând LAR) și a plămânilor (inducând leziuni care pot merge până la hemoragie pulmonară). În aceste sindroame, LAR poate induce sau agrava leziunea pulmonară acută, caracterizată prin creșterea permeabilității vasculare (cu edem pulmonar lezional) și infiltrat celular inflamator.

Manifestările **cutanate** includ prurit, erupții, manifestări hemoragipare, depunerea pe piele a cristalelor de uree („chiciura uremică").

Infecțiile sunt frecvente (apar la 50-90% dintre pacienți), fiind provocate de reactivitatea imună deficitară și/sau numeroasele manevre invazive (catetere venoase, sondă urinară, ventilație artificială), care lezează barierele cutaneo-mucoase. Pot reprezenta cauza sau complicația IRA. Adesea, sunt severe, putând provoca decesul (40-70% dintre pacienții cu infecții severe decedează)[24].

IRA severă prelungită provoacă *sindrom uremic*.

Faza de recuperare/vindecare (de reluare a diurezei, poliurică)

Diureza osmotică indusă de diversele substanțe neeliminate de rinichii disfuncționali (uree și alți produși reziduali) și *recuperarea întârziată* a funcției tubulare de reabsorbție pot produce poliurie și, astfel, diverse dezechilibre hidro-electrolitice: hipovolemie, hipernatremie (dacă pierderea de apă prin urina hipotonică nu este compensată sau este compensată prin soluții saline relativ hipertonice), hipokalemie. *Hipomagneziemia, hipofosfatemia* și *hipocalcemia* se produc mai rar, dar pot fi consecința leziunilor induse de anumite medicamente; de exemplu, ifosfamida poate determina sindrom Fanconi sau acidoză renală tubulară de tip 2 asociată cu hipokalemie, acidoză, hipofosfatemie și glicozurie.

Investigații paraclinice

Modificările bioumorale în IRA

Determinarea repetată a *creatininemiei* poate furniza informații utile cu privire la cauza IRA. În IRA prerenală este tipică variația nivelurilor serice ale creatininei, în paralel cu modificările hemodinamice. Creatininemia crește rapid (în interval de 24-48 de ore) la pacienții cu IRA produsă de ischemie renală, ateroembolism, expunere la substanță de contrast. Creatininemia atinge nivelul maxim mai devreme (după 3-5 zile) în cazul nefropatiei după substanță de contrast (și revine la nivelul inițial după 5-7 zile) și mai târziu (7-10 zile) în NTA și în ateroembolism. În mod caracteristic, creșterea inițială a creatininemiei se produce mai târziu (în a doua săptămână de tratament) în cazul multor substanțe toxice pentru celulele tubulare (de exemplu, aminoglicozide, cisplatină), probabil din cauza necesității ca aceste toxine să se acumuleze în celulele tubulare suficient de mult încât să provoace leziuni.

Rabdomioliza este sugerată de creșterea creatinkinazei (izoenzima MM); de asemenea, apar hiperkalemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie și hiperuricemie, care însă sunt nespecifice, putând fi consecințe ale IRA, indiferent de cauză.

Hiperuricemia (>15 mg/dl) asociată cu hiperkalemie, hiperfosfatemie și creșterea nivelurilor circulante ale enzimelor intracelulare, precum lactat-dehidrogenaza (LDH), apare în (și este sugestivă pentru) *nefropatia urică acută* și sindromul de *liză tumorală*, după chimioterapia antineoplazică.

Gaura anionică și *gaura osmolară* mari indică prezența în circulație a unui anion sau osmol neobișnuit (de exemplu, etilenglicol sau metanol ingerate intenționat sau din greșeală). Gaura osmolară este calculată drept diferența dintre osmolaritatea serică observată (măsurată) și osmolaritatea așteptată, calculată pe baza concentrațiilor serice ale sodiului (eventual și a potasiului), glucozei și ureei, toate exprimate în mEq/l: $[Na^+] + [K^+] + [uree] + [gluc]$, toate concentrațiile fiind exprimate în mEq/l. Întrucât concentrația ureei, respectiv a glucozei este exprimată de obicei în mg/dl, pentru convertirea ei în mEq/l se înmulțește cu 10 și se împarte la masa moleculară a ureei (60), respectiv a glucozei (180), adică se împarte la 6, respectiv la 18: $[Na^+$ în mEq/l$] + [K^+$ în mEq/l$] + [$uree în mg/dl$]/6 + [$gluc în mg/dl$]/18$. De precizat că în literatura anglo-saxonă se folosește nu ureea, ci azotul ureic, cu un factor de conversie de 1/2,8 (întrucât azotul reprezintă 28 din masa moleculară de 60 a ureei).

Anemia severă, în absența hemoragiei, este sugestivă pentru hemoliză, mielomul multiplu, microangiopatia trombotică.

Eozinofilia sistemică apare, în mod caracteristic, în nefrita interstițială alergică, dar și în ateroembolism și poliarterita nodoasă.

Modificarea sedimentului urinar

Sedimentul urinar diferă în funcție de tipul de IRA. În IRA *prerenală*, sedimentul urinar este benign, inactiv, blând, fiind acelular și conținând cilindri hialini transparenți, care sunt formați în urina concentrată din constituenții normali ai acesteia, în principal proteina Tamm-Horsfall (secretată de celulele epiteliale ale ansei Henle). Și în IRA *postrenală*, sedimentul poate fi inactiv, dar hematuria și leucocituria sunt frecvente când există obstrucție intraluminală și/sau infecție suprapusă (adenom de prostată). În IRA *renală intrinsecă* cu *NTA*, în sediment apar cilindri granulari pigmentați (culoare brun-pământie) și cilindri conținând celule ale epiteliului urinar (care sunt sugestive pentru IRA ischemică sau nefrotoxică), de obicei în asociere cu hematurie și/sau proteinurie ușoară tubulară (<1 g/zi), întrucât în tubul proximal lezat scade reabsorbția și prelucrarea proteinelor filtrate glomerular.

Cilindrii sunt absenți la 20-30% dintre pacienții cu IRA ischemică sau nefrotoxică (probabil la pacienții la care nu se produce necroza celulelor tubulare), motiv pentru care nu sunt necesari pentru punerea diagnosticului. Cilindrii hematici sugerează leziune glomerulară, mai rar NTIA. Cilindrii leucocitari și granulari nepigmentați sugerează NTIA. Cilindrii groși granulari sunt caracteristici pentru insuficiența renală cronică, în care fibroza interstițială se asociază cu dilatarea tubilor (de aceea cilindrii, care sunt mulaje ale tubilor, sunt groși).

Eozinofiluria (eozinofile >5% din leucocitele urinare) apare în NTIA alergică medicamentoasă (mai ales indusă de antibiotice) și în IRA ateroembolică.

Limfocituria poate să predomine în NTIA indusă de AINS și alte medicamente (ampicilină, rifampicină, interferon α).

Cristalele de acid uric (pleiomorfe) rare apar adesea în urina concentrată din IRA prerenală. Când sunt abundente, sugerează nefropatie urică acută. Cristalele de oxalat (formă de plic) sau de hipurat (aciculare) sunt evocatoare pentru ingestia de etilenglicol.

Proteinuria >1 g/zi sugerează lezarea barierei de filtrare glomerulară (proteinurie glomerulară) sau excreția de lanțuri ușoare în cadrul unui mielom. Este posibil ca lanțurile ușoare să nu fie detectate prin analiza convențională cu bandeletă reactivă (care este sensibilă mai ales la albumină), pot fi necesare alte teste (de exemplu, precipitare cu acid sulfosalicilic, imunoelectroforeză). Dacă albuminuria reprezintă doar o mică proporție din proteinuria totală, diagnosticul de mielom trebuie avut în vedere (în acest caz, proteinuria constă, în cea mai mare parte, în lanțuri ușoare patologice).

Discrepanța dintre intensa pozitivitate pentru hem la analiza urinei cu bandeleta reactivă și absența hematuriei la examinarea sedimentului urinar este sugestivă pentru *hemoglobinurie* sau *mioglobinurie*; în acest caz, supernatantul urinei centrifugate este pozitiv pentru hemul liber.

Bilirubinuria poate sugera sindromul hepato-renal.

Indicii de IR

Analiza urinei și analizele biochimice din sânge pot ajuta la diferențierea IRA prerenală de IRA intrinsecă ischemică sau nefrotoxică. Pentru aceasta, cel mai util parametru este fracția de excreție a sodiului (FE_{Na}), care este raportul dintre ritmul de epurare („clearance") al sodiului și cel al creatininei: $FE_{Na} = (U_{Na}/P_{Na})/(U_{cr}/P_{cr}) \times 100$, unde P_{Na} și P_{cr} reprezintă concentrația plasmatică a Na [mmol/l] și respectiv a creatininei [mg/dl], iar U_{Na} și U_{cr} reprezintă concentrația urinară a Na [mmol/l] și respectiv a creatininei [mg/dl]. Un alt parametru este indicele de IR (I_{IR}) = $U_{Na}/(U_{cr}/P_{cr})$. Tabelul 1 conține câțiva dintre parametrii/indicatorii care diferențiază IRA prerenală de cea renală (intrinsecă).

TABELUL 1. Indicii de diagnostic pentru diferențierea IRA prerenală de cea renală

	Prerenală	Renală
Fracția de excreția a Na (FE_{Na})	<1	>1
U_{Na} (concentrația urinară a Na) [mmol/l]	<10 (20)	>20 (40)
U_{cr}/P_{cr}	>40	<20
U_{ur}/P_{ur}	>8	<3
Densitatea urinară	>1018	<1015
Osmolalitatea urinară (mOsm/ kg H_2O)	>40	<20
Raportul azot ureic/creatinină în plasmă	>20	<10-15
Indicele de IR (I_{IR})	<1	>1
Sedimentul urinar	Cilindri hialini	Cilindri granuloși

În cazul UNa, pragul de 20 pentru IRA prerenală crește sensibilitatea, dar reduce specificitatea, iar pragul de 40 pentru IRA renală (intrinsecă) crește specificitatea, dar reduce sensibilitatea. PNa/ Pcr/ Pur = concentrația plasmatică a Na [mmol/l]/creatininei [mg/dl]/ ureei [mg/dl]; UNa/Ucr/Uur = concentrația urinară a Na [mmol/l]/creatininei [mg/dl]/ureei [mg/dl]

În IRA prerenală, organismul se străduiește să refacă volemia, ceea ce duce la reabsorbția intensă a sodiului din filtratul glomerular și, drept urmare, FE_{Na} <1% (adesea <0,1%); prin același mecanism, eliminarea urinară a Na este mai degrabă redusă (deci FE_{Na} este scăzută) în fazele timpurii ale IRA ischemice, dar este crescută după ce survine NTA. În GN acută, cât timp nu există leziuni tubulare (deci în fazele timpurii), FE_{Na} este scăzută. Eliminarea urinară a Na este scăzută (deci FE_{Na} este scăzută) în NTA indusă de o stare septică (cel puțin în faza inițială, înainte de a se produce NTA) sau de anumite nefrotoxine endogene (rabdomioliză) sau exogene (substanțe de contrast).

Creatinina nu este reabsorbită din urină în niciuna dintre formele de NTA (și nici la indivizii normali).

La pacienții cu *alcaloză metabolică*, la care există pierderi obligatorii de sodiu în urină pentru a menține electroneutralitatea, fracția de excreție a clorurii (FE_{Cl}) ar putea fi mai sensibilă decât FE_{Na} pentru detectarea azotemiei prerenale.

Din cauza suprapunerii valorilor, în diferențierea IRA prerenale de IRA intrinsecă (ischemică și nefrotoxică) sunt puțin utili alți indicatori ai capacității de concentrare a urinei, precum concentrația sodiului urinar, densitatea urinei, osmolaritatea urinei, raportul dintre ureea urinară și cea plasmatică și raportul dintre concentrațiile ureei și creatininei din sânge.

FE_{Na} poate fi >1% în IRA prerenală, dacă pacientul primea tratament cu diuretice sau avea asociat(ă) un sindrom/defect tubular cu pierdere de sare, o patologie renală cronică preexistentă sau o insuficiență corticosuprarenaliană (CSR).

Răspunsul la repleția volemică poate fi sugestiv pentru tipul de IRA. Administrarea fluidelor i.v. este recomandată pacienților care au un istoric de pierderi lichidiene (de exemplu, vărsături, diaree, sângerare) și care, la examenul fizic, prezintă semne de hipovolemie (tahicardie, scăderea turgorului cutanat, extremități reci, hipotensiune ortostatică). Ameliorarea creatininemiei după 24-72 ore de la corectarea hipovolemiei sugerează IRA prerenală, în timp ce persistența disfuncției renale sugerează IRA renală intrinsecă. Administrarea lichidelor i.v. poate fi chiar dăunătoare (hiperhidratare urmată de congestie pulmonară) la pacienții cu IRA care nu au istoric sau semne sugestive de hipovolemie, așa cum este cazul în insuficiența cardiacă (sindromul cardio-renal) sau în ciroza hepatică (sindromul hepato-renal). Cu toate acestea, la pacienții cu ciroză hepatică și ascită, dar fără edeme periferice, se poate avea în vedere repleția volemică. În prezența edemelor periferice, lichidul este mobilizat rapid din țesuturi în teritoriul vascular pentru a compensa pierderile (secundare tratamentului diuretic), astfel încât riscul de depleție volemică intravasculară este redus. La pacienții cu ascită, dar fără edeme periferice, lichidul de ascită este mai greu de mobilizat (300-500 ml/zi) în teritoriul vascular. Prin urmare, pierderile lichidiene secundare tratamentului diuretic duc la hipovolemie și la creșterea secundară a creatininemiei.

Măsurarea ecografică a venei cave inferioare (VCI) poate fi utilă pentru aprecierea stării de hidratare a pacientului. Variația presiunii transpulmonare în timpul respirației este transmisă cavităților drepte ale inimii și influențează întoarcerea venoasă și diametrul VCI (în inspirație, presiunea negativă intratoracică duce la scăderea presiunii în AD, urmată de creșterea întoarcerii venoase – suctiunea sângelui din VCI duce la scăderea diametrului VCI). La pacienții cu presiune ridicată în cavitățile drepte ale inimii sau cu presarcină crescută, diametrul VCI variază puțin sau deloc cu respirația. La pacienții cu presiune scăzută în cavitățile drepte ale inimii (așa cum este cazul în hipovolemie), diametrul VCI variază semnificativ cu respirația. Un diametru al VCI <21 mm și cu variații respiratorii >50% sugerează o presiune normală în AD; un diametru al VCI >21 mm (și mai ales >25 mm) și cu variații respiratorii <50% sugerează o presiune ridicată în AD, deci hiperhidratare; un diametru al VCI <10 mm la sfârșitul expirației sugerează hipovolemie.

Bioindicatorii LAR

Ureea și creatinina cresc doar când funcția renală este afectată. Ureea și creatinina indică disfuncția renală, dar nu și leziunea renală: pot fi crescute fără să existe leziune renală (în IRA prerenală), după cum este posibil să existe leziune renală fără ca ureea și creatinina să fi crescut încă (ureea și creatinina cresc relativ târziu după producerea unei leziuni renale). Din acest motiv sunt necesari bioindicatori ai leziunii rinichiului care să se pozitiveze înainte de producerea disfuncției renale (adică să permită un diagnostic mai timpuriu al LAR):

- *Molecula 1 de leziune a rinichiului* (*kidney injury molecule-1* = KIM-1) – proteină transmembranară prezentă în cantitate mare în celulele tubulare proximale, lezate de ischemie sau nefrotoxine, precum cisplatina, conferă proprietăți fagocitare celulelor tubulare, permițându-le să curețe detritusul din lumenul tubular după o leziune renală, dar nu și în celulele tubulare indemne sau în țesuturile extrarenale; întrucât apare în urină la scurt timp după o leziune ischemică sau nefrotoxică, determinarea ei ar permite anticiparea unei LAR.
- *Lipocalina asociată gelatinazei neutrofilelor* (*neutrophil gelatinase associated lipocalin* – NGAL) = lipocalina 2 = siderocalina) a fost descoperită inițial în granulele neutrofilelor umane, se poate lega de complexele fier-siderofor, ceea ce i-ar conferi efecte citoprotectoare în tubul proximal; crește mult în cadrul proceselor inflamatorii declanșate de o leziune renală, astfel încât nivelul ei plasmatic și urinar crește după o LAR, înainte de a surveni disfuncția renală.
- Alți bioindicatori: alanin-aminopeptidaza, fosfataza alcalină, α-glutation-*S*-transferaza, γ-glutamil-transpeptidaza, *N*-acetil-β-(D)glucozaminidaza, β_2-microglobulina, α_1-microglobulina, proteina care leagă retinolul, cistatina C, microalbumina, clusterina, interleukina 18, proteina bogată în cisteină 61 (CYR-61), osteopontina, proteina hepatică ligand pentru acizii grași, antiportul de sodiu/hidrogen (NHE3), fetuina A.

Modificările imagistice în IRA

În IRA postrenală (obstructivă) se observă de regulă (în 98% din cazuri) dilatație pielo-caliceală. De obicei, se folosește ecografia renală – absența dilatației exclude în general IRA obstructivă. Dilatația poate să nu fie prezentă imediat după instalarea obstrucției (dacă suspiciunea clinică este mare, se repetă ecografia renală) sau când ureterul este încarcerat (de exemplu, în fibroza retroperitoneală ori prin infiltrarea neoplazică), situație în care ureterul nu se dilată, dar sistemul pielo-caliceal apare dilatat. Modalitățile imagistice alternative la ecografie sunt tomografia computerizată (CT) și IRM.

În cazurile complexe poate fi necesară definirea mai clară a detaliilor anatomopatologice – în aceste situații, localizarea precisă a sediului obstrucției se poate face prin pielografia retrogradă sau anterogradă.

Când există suspiciunea de nefrolitiază, radiografia reno-vezicală simplă (pe gol) este utilă, doar dacă evidențiază modificări (imagini de calculi), fiind fals negativă în multe cazuri, de aceea nu poate fi folosită pentru a exclude diagnosticul, la ora actuală recomandându-se utilizarea din capul locului a CT elicoidale fără substanță de contrast (dacă această tehnică este disponibilă).

La pacienții suspectați de obstrucție vasculară este necesară evaluarea permeabilității arterelor și venelor renale, pentru care se folosește adesea angiografia prin IRM, cu observația că la pacienții cu RFGe <30 ml/min./1,73 m^2 sau cu insuficiență renală acută sau subacută, administrarea de gadoliniu (substanță de contrast folosită la efectuarea IRM) a fost asociată cu fibroză sistemică nefrogenă. Ca metodă alternativă, se poate folosi angiografia prin CT (cu riscul însă ca substanța de contrast să accentueze disfuncția renală prin producerea unei nefropatii de contrast) sau ecografia Doppler (care este însă mult mai dependentă de operator decât angiografia prin IRM sau prin CT și este adesea dificil de realizat din punct de vedere tehnic). Pentru diagnosticul și tratamentul definitiv poate fi necesară angiografia prin cateterism.

Biopsia renală în IRA

Este rezervată pentru pacienții la care s-au exclus IRA prerenală și postrenală, deci IRA este intrinsecă, iar cauza este neclară. Este utilă în special când există indicii clinice și paraclinice pentru alte diagnostice decât leziunea tubulară ischemică sau nefrotoxică, care ar putea răspunde la tratamentul specific: GN, vasculită, nefrită interstițială alergică.

Clasificare/Stadializare

KDIGO recunoaște tre stadii ale LAR:

- Stadiul 1: creșterea creatininemiei de 1,5-1,9 ori față de valoarea de bază **sau** creșterea creatininemiei cu ≥0,3 mg/dl **sau** diureza <0,5 ml/kg/oră timp de 6-12 ore;
- Stadiul 2: creșterea creatininemiei de 2-2,9 ori față de valoarea de bază **sau** diureza <0,5 ml/kg/oră timp de ≥12 ore;
- Stadiul 3: creșterea creatininemiei de ≥3 ori față de valoarea de bază **sau** creșterea creatininemiei la ≥4 mg/dl **sau** diureza <0,3 ml/kg/oră timp de ≥24 de ore **sau** anurie timp de ≥12 ore **sau** necesitatea inițierii TSFR sau, la pacienții <18 ani, RFGe <35 ml/min./1,73 m^2.

De remarcat că utilizarea ratei de filtrare glomerulară estimate (RFGe), calculate pe baza diverselor formule disponibile (precum CKD-EPI sau MDRD), pentru evaluarea funcției renale în IRA este întru totul neadecvată, aceste formule fiind deduse și validate doar pentru persoane cu BCR aflate într-o fază stabilă, deci cu un nivel relativ stabil (cel puțin pe perioade de ordinul lunilor) al retenției azotate. De aceea RFGe nu este folosită de KDIGO în definirea sau clasificarea LAR, singura licență fiind făcută (din considerente practice) pentru stadiul 3 la copiii <18 ani.

LAR este una dintre diversele boli/afecțiuni și tulburări renale acute, termen definit drept LAR **sau** RFGe ≤60 ml/min./1,73 m^2 timp de <3 luni **sau** scăderea RFGe cu ≥35% **sau** creșterea creatininemiei cu >50% timp de <3 luni.

KDIGO a propus sintagma „boli și tulburări renale acute“ pentru orice scădere a funcției renale care durează mai puțin de 3 luni, care include atât disfuncția renală semnificativă instalată în mai puțin de 48 de ore (LAR), cât și tulburările care evoluează în mai mult de 48 de ore, dar nu mai mult de 3 luni și care sunt denumite leziune renală subacută. Există un grad important de suprapunere a formelor acută și subacută.

Un alt sistem de stadializare/clasificare practică a severității IRA/LAR este sistemul RIFLE:

- R*isk* (risc): creatininemia crescută de cel puțin 1,5 (dar <2) ori **sau** diureza <0,5 ml/ kg/ oră, timp de 6-12 ore;
- I*njury* (leziune): creatininemia crescută de cel puțin 2 (dar <3) ori **sau** diureza <0,5 ml/kg/oră, timp de 12-24 de ore;
- F*ailure* (insuficiență): creatininemia crescută de cel puțin 3 ori **sau** creatininemia ≥4 mg/dl, cu o creștere acută cu ≥0,5 mg/dl **sau** diureza <0,3 ml/kg/oră (oligurie) timp de cel puțin 24 de ore sau anurie timp de cel puțin 12 ore sau necesitatea inițierii TSFR;
- L*oss* (pierdere): IRA persistentă = pierderea completă a funcției renale >4 săptămâni;
- E*nd stage kidney disease* (boală renală în stadiu final): pierderea completă a funcției renale >3 luni.

De remarcat că unele surse menționează drept definiții alternative pentru stadiile R, I și F scăderea RFGe cu >25%, >50% și, respectiv >75%, ceea ce este eronat (și exclus din sursele serioase), formulele de calculare a RFGe neputând fi folosite în IRA/LAR, întrucât furnizează informații greșite, de regulă în sensul supraestimării grosolane a RFGe.

Lista următoare cuprinde câteva dintre cele mai caracteristice elemente clinice și paraclinice pentru diversele cauze de IRA.

Diagnosticul diferențial al cauzelor de IRA

IRA prerenală:

- Cea mai frecventă cauză de IRA dobândită în comunitate; istoric de ingestie scăzută de lichide, tratament cu AINS/IECA/BRA, agravarea unei insuficiențe cardiace;
- Hipovolemie (hipotensiune absolută/posturală, scăderea presiunii venoase jugulare, mucoase uscate) sau scăderea volumului circulator eficient (de exemplu, insuficiență cardiacă ori boală hepatică);
- Raportul crescut uree/creatinină serică (≥20) este sugestiv, dar nu diagnostic;
- Cilindri hialini, FE$_{Na}$ <1%, U$_{Na}$ <10 mmol/l, densitatea urinară >1 018.

IRA intrinsecă:

- Boli ale vaselor renale mari:
  - *Tromboză de arteră renală*: mai frecventă la pacienții cu fibrilație atrială sau tromboză arterială; durere lombară sau abdominală; creșterea LDH; proteinurie ușoară, uneori hematurie; angiografia renală (radiologică sau prin IRM) este diagnostică.
  - *Boală ateroembolică* – apare de regulă la pacienți cu boală vasculară (arterială), de obicei la câteva zile sau săptămâni după manevre pe aortă sau alte artere mari, adesea în context de tratament anticoagulant; clinic sunt caracteristice plăci retiniene, purpură palpabilă, *livedo reticularis*; paraclinic: eozinofilie, hipocomplementemie, eozinofilurie; diagnosticul definitiv presupune biopsia renală sau cutanată.
  - *Tromboză de venă renală*: istoric de sindrom nefrotic sau embolism pulmonar; durere lombară; proteinurie ușoară, uneori hematurie; venografia renală (radiologică sau prin IRM) este diagnostică.

- Boli microvasculare și glomerulare:
  - *GN/vasculită* – în mod caracteristic apar hematuria cu hematii dismorfe și cilindri hematici, cilindri granulari, proteinuria (de obicei subnefrotică); pentru stabilirea diagnosticului poate fi necesară biopsia renală.
  - *GN postinfecțioasă* – este caracteristică asocierea cu o infecție recentă și pozitivitatea anticorpilor anti-streptococici (ASLO etc.);
  - *GN* în cadrul *endocarditei infecțioase* – poate fi sugerată de un suflu cardiac nou-apărut; diagnosticul se bazează pe vizualizarea vegetațiilor prin ecografie cardiacă transtoracică și, la nevoie, transesofagiană, și pe hemoculturile pozitive;
  - *GN* în cadrul unei *infecții cu virusul hepatitic B* sau *C*: teste serologice pozitive pentru virusurile hepatitice, adesea hepatopatie asociată, crioglobuline;
  - *Lupusul eritematos sistemic* – se asociază cu erupție cutanată, ulcerații pe piele și pe mucoase, artralgii, hemoragie pulmonară; serologic sunt caracteristici anticorpii antinucleari (AAN) și scăderea complementului;
  - *Boală cu anticorpi anti-MBG* – apare de obicei la bărbați cu vârsta de 20-50 de ani; adesea se asociază cu sinuzită, hemoragie pulmonară; serologic sunt caracteristici anticorpii anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG);
  - *Vasculită ANCA-pozitivă* – are două vârfuri de incidență, 20-40 și 50-70 de ani, se asociază de asemenea cu hemoragie pulmonară, serologic sunt caracteristici anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA).
  - *Sindromul hemolitic-uremic/purpura trombotică trombocitopenică*: infecție intestinală recentă (cu *E. coli*) sau administrarea de inhibitori de calcineurină (tacrolimus și ciclosporină); febră, anomalii neurologice; schizocite pe frotiul din sângele periferic, creșterea LDH, anemie, trombocitopenie; hematurie, proteinurie ușoară, cilindri hematici (rareori); biopsie renală.
  - *HTA malignă*: HTA severă necontrolată, asociată cu semne de lezare a altor organe (care, de obicei, se rezolvă după controlarea tensiunii arteriale): cefalee, edem papilar, insuficiență cardiacă cu hipertrofie ventriculară stângă la ecocardiografie/ECG, hematurie cu cilindri hematici, proteinurie.

Necroza tubulară acută (*NTA*):

- Ischemie:
  - Hemoragie recentă sau hipotensiune severă;
  - Cilindri de culoare brun-noroios granulari sau formați din celule epiteliale tubulare, FE$_{Na}$ >1%, U$_{Na}$ >20 mmol/l, densitatea urinei <1 015.

- Toxine:
  - Exogene (expunerea recentă, mai ales la antibiotice și la substanțe de contrast, este un element anamnestic esențial):
    - antibiotice sau chimioterapice nefrotoxice, adesea în asociere cu stare septică, sau depleție volemică: cilindri de culoare brun-noroios

    - granulari sau formați din celule epiteliale tubulare, FE_{Na}>1%, U_{Na}>20 mmol/l, densitatea urinei <1015;
    - substanță de contrast, adesea în asociere cu hipovolemie, diabet sau BCR: cilindri de culoare brun-noroios granulari sau formați din celule epiteliale tubulare, analiza urinei poate fi normală, FE_{Na} adesea <1%, U_{Na} adesea <20 mmol/l;
    - ingestia de etilenglicol: istoric de consum excesiv de alcool, alterarea stării mintale; acidoză metabolică cu gaură osmolară, probe toxicologice pozitive; cristale de oxalat.
  - Endogene:
    - rabdomioliză: stare postcritică (crize convulsive), semne de traumatism sau imobilizare îndelungată; creșterea mioglobinei și a creatinkinazei; analiza urinei pozitivă pentru hem, dar fără hematurie;
    - hemoliză: transfuzie de sânge recentă, febră, alte manifestări ale reacției transfuzionale; plasmă roz (prin hemoglobinemie), creșterea LDH; urină roz, pozitivă pentru hem, dar fără hematurie; demersul diagnostic pentru o reacție transfuzională;
    - sindrom de liză tumorală: chimioterapie recentă; hiperuricemie, creșterea LDH, cristale de urat;
    - mielom multiplu: vârsta >60 de ani, simptome constituționale (oboseală, stare generală alterată); vârf monoclonal pe electroforeza proteinelor plasmatice; anemie; proteinurie negativă la bandeleta reactivă; proteinurie Bence-Jones; biopsie de măduvă osoasă sau biopsie renală.
- Boli tubulo-interstițiale:
  - *Nnefrita interstițială alergică*: expunere recentă la medicamente, febră, erupție cutanată, artralgii, eozinofilie, cilindri leucocitari, eozinofilurie, biopsie renală.
  - *Pielonefrita acută bilaterală*: febră, durere lombară cu sensibilitate la percuție; hemoculturi pozitive, leucocite, proteinurie, urocultură pozitivă.

IRA postrenală:

- Istoric de litiază renală sau de boală prostatică.
- *Glob vezical* (vezică destinsă palpabilă suprapubian), *durere* lombară (distensia sistemului colector și a capsulei renale) sau abdominală, mai exact suprapubiană (distensia vezicii).
- Analiza urinei este de obicei normală; hematurie, dacă este determinată de calculi.
- Imagistică pentru evaluarea obstrucției: TC și/sau ecografie abdominală.
- Variante etiologice mai frecvente:
  - Durerea colicativă lombară cu iradiere inghinală sugerează *obstrucție ureterală acută*;
  - Polakiuria nocturnă și diurnă, întârzierea jetului urinar, prostata mărită la tușeul rectal sunt sugestive pentru patologia *prostatică*, cel mai adesea hiperplazie de prostată;
  - Istoricul de tratament cu medicamente anticolinergice sau semnele fizice de disfuncție vegetativă indică *vezică neurogenă*.
- Diagnosticul definitiv de IRA postrenală se bazează pe investigații *radiologice* și pe *ameliorarea rapidă* a funcției renale după *îndepărtarea obstrucției*.

Tratament

Tratamentul IRA variază mult în funcție de etiologie și de diversele stări patologice și complicații asociate, care diferă de la un caz la altul. Există însă câteva principii generale care trebuie aplicate sau obiective generale care trebuie atinse practic la toți pacienții cu IRA:

1. Eliminarea/corectarea factorilor favorizanți, ceea ce include optimizarea hemodinamicii sistemice și renale prin administrarea de fluide, utilizarea judicioasă a vasopresoarelor și eliminarea nefrotoxicelor (de exemplu, IECA, BRA, AINS, aminoglicozide), dacă este posibil;
2. Corectarea statusului volemic (se suprapune parțial primului obiectiv);
3. Corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitice și metabolice;
4. Corectarea dezechilibrelor acido-bazice;
5. Optimizarea dietei;
6. Ajustarea dozei medicamentelor (în funcție de nivelul disfuncției renale);
7. Inițierea TSFR când este indicată principial, atunci când obiectivele 1-4 nu pot fi realizate prin măsuri conservatoare.

În IRA prerenală, tratamentul revine la corectarea dezechilibrului hemodinamic. În IRA obstructivă trebuie făcute demersuri pentru refacerea permeabilității tractului urinar, în multe cazuri, doar simpla montare a unei sonde uretro-vezicale; în altele, intervenții urologice mai mult sau mai puțin complexe. În LAR (IRA intrinsecă) nu există tratament specific (care să accelereze recuperarea renală), ci doar tratament de susținere până când IRA se rezolvă, rinichiul având o mare capacitate de autoreparare, chiar și după o LAR severă necesitând dializă. Totuși, la unii pacienți, funcția renală nu se recuperează complet (motiv pentru care LAR accelerează progresia BCR, după cum BCR este un factor de risc important pentru LAR), iar la alții nu se recuperează (aproape) deloc, aceștia rămânând dependenți de dializă.

Eliminarea factorilor favorizanți

Hipotensiunea poate precipita sau complica IRA – identificarea, evaluarea și corectarea hipotensiunii este esențială pentru ameliorarea IRA. Trebuie luate măsuri pentru a se evita medicamentele care interferează cu perfuzia renală (AINS, IECA, BRA), nefrotoxinele (antibiotice aminoglicozide, piperacilină-tazobactam, amfotericină, tenofovir, chimioterapice nefrotoxice), substanțele de contrast nefrotoxice. Medicamentele care au metabolizare/eliminare renală trebuie oprite sau ajustate ca doze (de exemplu, metformină, gabapentină, cefepim, morfină).

Corectarea statusului hemodinamic/volemic

În caz de hipovolemie, se administrează fluide i.v. (1-3 l sau mai mult, în funcție de severitate). Hipovolemia este sugerată de istoricul de pierderi lichidiene (vărsături, diaree, transpirație, pierderi excesive prin stome) și de examenul fizic care depistează hipotensiune (de regulă, asociată cu tahicardie și oligurie) și semne de deshidratare (turgor cutanat redus – pliu cutanat leneș, axilă uscată, globi oculari depresibili).

Hipervolemia în LAR oligurică sau anurică poate amenința viața, întrucât poate induce EPA, mai ales findcă mulți pacienți au boală pulmonară coexistentă și LAR crește permeabilitatea vaselor pulmonare, astfel încât EPA la un pacient cu LAR are adesea mecanism mixt: hidrodinamic (creșterea presiunii hidrostatice în capilarele pulmonare) și lezional (creșterea permeabilității pereților capilarelor pulmonare). În mod caracteristic, hipervolemia apare și în IRA obstructivă. În caz de hipervolemie, administrarea lichidelor i.v. trebuie evitată și se restrânge aportul oral de fluide și sare, mai ales la pacienții cu edem pulmonar sau anurici; în schimb, se va administra un diuretic de ansă, de regulă furosemidă i.v. 80-320 mg pe zi (sau chiar mai mult), pentru stimularea diurezei și ameliorarea simptomatologiei. Administrarea se poate face *in bolus* (de exemplu, 4 bolusuri de câte 4 fiole la interval de 6 ore) sau, preferabil, sub formă de infuzie, de exemplu 16 fiole în ritm de 1-2 fiole pe oră – dacă se folosește un injectomat cu seringă de 50 ml, seringa se va umple cu cele 16 fiole de furosemidă + ser fiziologic până la 50 ml, iar infuzia va dura 8-16 ore, în ritm de ~3-6 ml/oră. Înainte de inițierea infuziei, se poate administra un bolus de 20-80 mg, mai ales atunci când hipervolemia este severă. Adăugarea unui diuretic tiazidic (precum hidroclorotiazida) sau similar tiazidelor (precum indapamida) poate amplifica efectul diureticelor de ansă, prin blocarea cotransportorului Na^+/Cl^- din tubul distal, a cărui acțiune va avea tendința de a se amplifica, din cauza cantității mai mari de Na^+ care ajunge în tubul distal atunci când se administrează un diuretic de ansă. Administrarea de diuretice de ansă este necesară pentru a crește diureza. Nu există dovezi că diureticele ar influența istoria naturală a LAR, dar administrând diuretice se poate evita necesitatea inițierii TSFR (din cauza stării de hiperhidratare), în anumite cazuri. Tratamentul diuretic trebuie oprit dacă nu există răspuns, în timp dozele mari de furosemidă pot avea efecte adverse neplăcute, cum ar fi hipoacuzia. În insuficiența cardiacă decompensată, tratamentul diuretic în doze crescute progresiv este superior ultrafiltrării în prezervarea funcției renale. Răspunsul nesatisfăcător la tratamentul diuretic (diureză insuficientă – pacientul se menține oliguric/anuric mai mult de 24 de ore, cu menținerea semnelor de hiperhidratare/hipervolemie, mai ales de edem pulmonar) impune inițierea TSFR.

Dopamina (în doză mică, 1-3 µg/kg/min.) poate crește tranzitoriu excreția renală de apă și sare în IRA prerenală (prezumtiv, prin creșterea fluxului de sânge renal și a ratei de filtrare glomerulară). Din cauza riscului de aritmii și ischemie intestinală, este posibil ca riscurile să depășească beneficiile, mai ales la pacienții vulnerabili (cunoscuți cu boală coronariană sau, în general, cu ateromatoză sistemică). Studiile clinice nu au demonstrat că dopamina ar ameliora prognosticul pacienților cu IRA intrinsecă.

Prognosticul în IRA cu diureză păstrată este mai bun decât în IRA oligo-/anurică. Deși administrarea diureticelor în IRA nu influențează recuperarea funcției renale, menținerea unei diureze satisfăcătoare (fie spontan, fie în urma tratamentului diuretic) sugerează leziune renală mai puțin severă sau recuperarea renală după leziunea acută. În plus, menținerea diurezei reduce riscul de hiperhidratare și oferă posibilitatea de a restrânge tratamentul la măsuri conservatoare, fără a fi nevoie de dializă.

Corectarea tulburărilor hidro-electrolitice și metabolice

Hiperpotasemia

De îndată ce se depistează hiperpotasemie semnificativă (≥6 mEq/l și/sau cu modificări electrocardiografice), se va administra o fiolă de calciu gluconic i.v. și 2 pufuri de β-mimetic cu acțiune scurtă (de regulă salbutamol) inhalator; simultan, se începe infuzia de insulină tamponată cu glucoză. Dacă modificările electrocardiografice includ aspecte sugestive pentru bloc cardiac (aspect de hemibloc antero-superior, mai rar postero-inferior, și/sau de bloc de ramură dreaptă, lărgirea complexului QRS, alungirea intervalului PR) sau, dacă hiperpotasemia este simptomatică (slăbiciunea musculară mergând până la paralizie), se vor face demersuri pentru începerea în urgență a TSFR, de regulă în secția de terapie intensivă. De remarcat că în unele instituții dializa se instituie când potasemia depășește 6,5 mEq/l. Dacă nu se inițiază TSFR (întrucât nu este indicată sau nu este disponibilă), se va administra și bicarbonat de sodiu în caz de acidoză metabolică ($NaHCO_3 < 20$ mmol/l) și ser fiziologic cu furosemidă în caz de hipovolemie. Administrarea de ser fiziologic cu furosemidă poate fi utilă și dacă pacientul nu este hipovolemic, întrucât favorizează eliminarea potasiului prin urină.

Calciul (adesea sub formă de gluconat de calciu) administrat i.v. antagonizează efectul hiperpotasemiei asupra membranei celulare. Hiperpotasemia reduce potențialul membranar de repaus (de exemplu, de la –90 mV la –80 mV), care astfel se apropie de potențialul-prag (–75 mV, cel de la care se declanșează potențialul de acțiune), crescând astfel excitabilitatea miocitelor; calciul reduce acest potențial-prag (de exemplu, de la –75 la –65 mV), ceea ce reduce excitabilitatea miocitelor. Scăderea potențialului membranar de repaus reduce numărul de canale de Na disponibile pentru a realiza potențialul de acțiune, ceea ce diminuează viteza fazei 0 a potențialului de acțiune (V_{max}), care duce la întârzierea conducerii intracardiace și la prelungirea depolarizării membranare, reflectate de prelungirea complexului QRS, a undei P și a intervalului PR, precum și de apariția diverselor forme de bloc. Creșterea calciului extracelular crește V_{max} și magnitudinea curentului de influx al calciului (întrucât crește gradientul electrochimic transmembranar), având ca rezultat accelerarea propagării impulsului. Efectul calciului i.v. începe după câteva minute de la administrare și durează 30-60 de minute. Se preferă administrarea gluconatului de calciu, deoarece este mai puțin iritant decât alte forme. Doza uzuală este de 1 000 mg (1 fiolă de 10 ml 10%), administrată i.v. în 2-3 minute. Dacă hiperpotasemia sau modificările ECG persistă, administrarea se poate repeta la fiecare 30-60 de minute. Perfuzia concentrată de calciu este iritantă pentru vene, iar extravazarea soluției în țesuturi duce la necroză. Nu trebuie administrată în soluții care conțin bicarbonat, deoarece precipită, prin formarea de carbonat de calciu. La pacienții care sunt digitalizați, hipercalcemia favorizează efectul cardiotoxic al digitalei. La acești pacienți se recomandă diluarea gluconatului de calciu 1 000 mg în 100 ml SF/SG pentru a se evita hipercalcemia acută.

Agoniștii beta-2 adrenergici (de regulă, salbutamol) scad potasiul seric prin activarea pompei ATP-aza Na^+/K^+ și a cotransportorului $Na^+/K^+/2Cl^-$ din mușchii scheletici, ambele determinând intrarea potasiului în celule. Se preferă administrarea inhalatorie, eventual prin nebulizare. Reacțiile adverse potențiale sunt tahicardia și declanșarea unei crize anginoase la pacienții cu boală coronariană (la care ar trebui evitați).

Insulina scade potasiul seric, stimulând activitatea antiportului Na^+-H^+ din membrana celulară, care introduce sodiul în celule; creșterea sodiului intracelular duce la activarea ATP-azei Na^+/K^+, care elimină sodiul și introduce potasiul în celulă, rezultatul net fiind scăderea potasiului extracelular și, deci, a potasemiei. Administrarea de insulină rapidă se asociază cu administrarea de soluții glucozate, pentru a preveni hipoglicemia. Efectul insulinei începe în 10-20 de minute de la administrare, devine maxim în 30-60 de minute și durează 4-6 ore. Efectul de scădere a potasiului este maxim dacă insulina este administrată *in bolus* (pentru a se obține un nivel înalt al insulinei în sânge). Administrarea a 10 unități de insulină rapidă, urmată imediat de administrarea a 50 ml de glucoză 50% (25 g de glucoză), determină scăderea relativ rapidă a potasemiei cu ~1 mEq/l. Dacă soluția de glucoză 50% nu este disponibilă, se poate aproxima prin administrarea a 500 ml ser glucozat 10%, care reprezintă 50 g de glucoză, motiv pentru care se poate tampona suplimentar cu 6 unități de insulină (total 16 unități de insulină). Este necesară monitorizarea glicemiei, preferabil din oră în oră. Mijloacele de eliminare a potasiului din organism (de exemplu, hemodializă sau un schimbător de cationi administrabil pe cale orală) pot fi indisponibile uneori, cel puțin pentru moment. În acest caz, se va continua administrarea de insulină și glucoză: fie bolusuri de insulină urmate de glucoză, repetate la interval de 2-4 ore, fie perfuzie cu ser glucozat 10% tamponat cu insulină; de obicei se administrează încă două flacoane de 500 ml, primul cu 14 U, al doilea cu 12 U de insulină, fiecare în interval de 3-4 ore, astfel încât să se reducă riscul sumării efectelor dozelor de insulină din fiecare flacon. Este necesară monitorizarea glicemiei.

Diureticele de ansă (de regulă, furosemidă) favorizează eliminarea potasiului prin diureză. Efectul este mai intens dacă se asociază cu soluție salină (ser fiziologic) care furnizează sodiu (pentru activarea transportorului de $Na^+/K^+/Cl^-$ din ansa Henle) și menține fluxul urinar. La pacienții hipervolemici se poate administra furosemidă i.v. 1-3 fiole de 20 mg la interval de 6-12 ore sau în perfuzie continuă – eficiența administrării de furosemidă depinde de diureza pe care o induce. La pacienții euvolemici și mai ales la cei hipovolemici, se administrează soluție salină asociată cu furosemidă, monitorizându-se diureza și starea de hidratare a pacientului (risc de a produce hiperhidratare dacă nu se obține o diureză satisfăcătoare). Dozele trebuie adaptate la severitatea disfuncției renale; ca regulă practică, doza de furosemidă va fi cel puțin egală cu creatininemia exprimată în mg/dl, de exemplu, 3 fiole de 20 mg când creatininemia este 3 mg/dl. Aceste recomandări sunt orientative și sunt utile pentru a alege doza inițială de furosemidă; esențială este monitorizarea diurezei, dacă diureza este nesatisfăcătoare, se vor crește dozele de diuretic. Dacă pacientul se menține oliguric (și mai ales anuric), se vor face eforturi pentru inițierea TSFR.

Rășinile schimbătoare de ioni (patiromer sau ciclosilicat de sodiu și zirconiu, foarte rar polistiren sulfonat de sodiu) – administrate pe cale orală, leagă potasiul în tubul digestiv la schimb cu alți cationi (sodiu sau calciu). Se evită administrarea de polistiren sulfonat de sodiu, întrucât poate produce necroză intestinală la pacienții cu risc (postoperator, ileus, obstrucție intestinală, constipație, boli intestinale precum colita ulcerativă sau enterocolita cu *Clostridioides difficile*).

Bicarbonatul de sodiu are un efect limitat de scădere a potasiului, chiar și la pacienții care au acidoză metabolică, deși există o justificare teoretică (creșterea pH-ului după administrarea de bicarbonat determină eliberarea de H^+ din celule, la schimb cu potasiul care este introdus în celulă). De aceea, bicarbonatul de sodiu este recomandat la pacienții cu hiperkalemie doar dacă au și acidoză metabolică, așa cum este frecvent cazul la pacienții cu disfuncție renală semnificativă. Administrarea bicarbonatului de sodiu este benefică pentru a combate acidoza metabolică la pacienții cu disfuncție renală, indiferent de existența hiperpotasemiei.

Hemodializa este indicată la pacienții cu hiperpotasemie severă și afectare semnificativă a funcției renale, precum și la aceia care nu răspund la metodele conservatoare de scădere a potasiului.

La toți pacienții cu hiperkalemie este necesară restrângerea aportului de potasiu prin dietă și oprirea medicamentelor hiperkalemiante: diureticele antialdosteronice, IECA/BRA.

La pacienții cu hiperpotasemie ușoară (<6 mEq/l) este suficientă dieta săracă în potasiu, oprirea medicamentelor care cresc potasemia și utilizarea unui diuretic kaliuretic, preferabil de ansă (furosemidă).

Hiperfosfatemia

Deși este frecventă în LAR, nu există studii care să dovedească că tratamentul hiperfosfatemiei la pacienții cu IRA ar îmbunătăți evoluția. Măsurile de combatere a hiperfosfatemiei includ reducerea fosfatului din dietă la <2 g/zi și administrarea de chelatori ai fosfaților (în timpul meselor, odată cu alimentele). Pentru reducerea fosfatului din dietă trebuie evitate alimentele bogate în fosfați: laptele, carnea roșie, carnea de pasăre, peștele, nucile, fasolea, gălbenușul de ou. Chelatorii fosfaților sunt indicați la cei cu fosfatemia >5,5 mg/dl, nutriție enterală pe sondă, IRA cu evoluție trenantă, hipocalcemie severă, stări patologice caracterizate de eliberarea susținută a fosfatului intracelular, precum rabdomioliza și sindromul de liză tumorală. Alegerea chelatorului de fosfat se face în funcție de nivelul seric al calciului ionic: dacă acesta este scăzut, se preferă un chelator calcic (care este o sare de calciu, acetat de calciu sau carbonat de calciu); dacă este crescut, se preferă un chelator necalcic (carbonat de lantan, sevelamer sau hidroxid de aluminiu). De obicei, chelatorii necalcici sunt preferați, pentru a evita creșterea produsului fosfo-calcic. Utilizarea hidroxidului de aluminiu trebuie făcută doar pe durată scurtă, pentru a reduce riscul de acumulare a aluminiului. În IRA, hiperfosfatemia ușoară (4,5-5,5 mg/dl) nu necesită tratament.

Hiponatremia

Întrucât hiponatremia este aproape întotdeauna consecința hidratării excesive, tratamentul constă în primul rând în restricția aportului enteral de apă liberă și reducerea la minimum a soluțiilor hipotonice intravenoase, inclusiv a celor care conțin dextroză. Soluția salină hipertonică este rareori necesară în LAR. În general, antagoniștii de vasopresină nu sunt necesari.

Hipocalcemia

Pentru diagnostic și monitorizare trebuie evaluat calciul seric total și ionic. Trebuie monitorizat calciul ionic (nu calciul total) atunci când există hipoalbuminemie.

Valoarea calciului seric total este influențată de nivelul albuminei serice. Din calciul seric total, ~15% este legat de anioni organici și anorganici, ~40% este legat de albumină, iar restul este calciul ionic, activ biologic (calciul liber, care este dizolvat efectiv în ser). Întrucât mecanismele hormonale de reglare a calcemiei mențin un nivel normal al calciului ionic (liber), nu și al calciului total, scăderea albuminemiei va duce la scăderea cantității/proporției de calciu legat de albumină (dar cu menținerea unui nivel normal al calciului ionic), astfel încât calciul total din sânge va fi scăzut. De aceea, la pacienții cu hipoalbuminemie, calciul seric total subestimează calciul liber din ser, motiv pentru care se folosește o formulă de corecție care include concentrația albuminei serice:

Calciul corectat [mg/dl] = [0,8 × (albuminemia normală – albuminemia pacientului)] + calciul seric

În această formulă, calciul seric este calcemia totală măsurată la pacientul respectiv, iar albuminemia normală este 4-4,5 g/dl (intervalul de normal pentru albuminemie fiind 3,4-5,4 g/dl).

Legarea calciului de albumină este dependentă de pH. Un pH alcalin înseamnă exces de HO^-, care va duce la desprinderea mai multor H^+ de pe reziduurile funcționale ale albuminei (-OH, -SH, -COOH), astfel încât vor fi mai multe situsuri anionice disponibile pentru legarea Ca^{2+}; ca urmare, va crește proporția de calciu legată de albumină, cu scăderea calciului calciului ionic. În cadrul măsurilor de corectare a acidozei metabolice, administrarea excesivă/rapidă de $NaHCO3^-$ poate duce la alcalinizarea sângelui, cu scăderea calciului ionic, care poate produce simptome de hipocalcemie.

De obicei, hipocalcemia nu necesită tratament, în afară de cazul în care determină simptome. Tratamentul depinde de severitate, prezența simptomelor și rapiditatea instalării. Dacă pacientul are hiperfosfatemie, aceasta trebuie corectată. Reducerea fosfatului seric cu ajutorul chelatorilor poate fi suficientă pentru corectarea hipocalcemiei. Administrarea suplimentelor pe bază de calciu trebuie rezervată cazurilor de hipocalcemie simptomatică, altfel există riscul de creștere a produsului fosfo-calcic, ceea ce favorizează calcificările ectopice.

Se administrează calciu i.v. sub formă de gluconat de calciu 1 000-2 000 mg la pacienții cu hipocalcemie severă simptomatică (spasm carpo-pedal, tetanie, convulsii, intervalul QT alungit) și la pacienții asimptomatici cu scăderea acută a calciului seric corectat la ≤7,5 mg/dl.

Hipo- și hipermagnezemia

Hipermagnezemia este mult mai frecvent întâlnită decât hipomagnezemia, deoarece rinichii joacă un rol important în eliminarea magneziului. Hipermagnezemia severă este rară, exceptând pacienții tratați cu doze mari de magneziu i.v., așa cum se întâmplă la pacientele cu preeclampsie severă. Tratamentul inițial constă în oprirea medicamentelor care conțin magneziu (de exemplu, unele antiacide) și administrarea de lichide i.v. (ser fiziologic) asociat cu diuretic de ansă (furosemidă – crește excreția de magneziu prin scăderea gradientului electric necesar pentru reabsorbția magneziului în ramul ascendent al ansei Henle). Dacă aceste măsuri nu ameliorează hipermagnezemia, se recurge la dializă, mai ales dacă apar manifestări neurologice (paralizie, somnolență, comă) sau cardiovasculare (bradicardie, hipotensiune).

În hipomagnezemia severă (<1 mg/dl) simptomatică (tetanie, aritmii cardiace, convulsii) se administrează sulfat de magneziu i.v., utilizând doze reduse până la 50% din doza totală în IRA, pentru a preveni hipermagnezemia.

Hiperuricemia

Este frecventă în IRA, din cauza scăderii excreției acidului uric în cadrul disfuncției renale. Utilitatea agenților care scad uratul rămâne neclar. Cel mai energic este rasburicaza, care catalizează oxidarea acidului uric în alantoină, un metabolit solubil al acidului uric. Fiind un inhibitor al xantin-oxidazei, alopurinolul inhibă conversia hipoxantinei la xantină și ulterior la acid uric, astfel încât scade producția de acid uric, fără a bloca sinteza purinelor vitale. Febuxostat are un mecanism de acțiune asemănător cu alopurinolul.

Întrucât acționează prin scăderea formării acidului uric, alopurinolul nu reduce acidul uric preexistent în ser. De aceea, la pacienții cu hiperuricemie preexistentă (≥8 mg/dl), este de preferat rasburicaza. Alopurinolul crește nivelul seric al precursorilor purinici hipoxantină și xantină, ceea ce poate determina xantinurie, depunerea de cristale de xantină în tubii renali și LAR. Alopurinolul poate provoca reacții de hipersensibilitate, printre care vasculită și sindromul Stevens-Johnson. Poate interacționa cu diverse medicamente, de aceea doza acestora trebuie adaptată.

Tratamentul acut nu este necesar de obicei, cu excepția sindromului de liză tumorală, în care se poate instala IRA secundar nefropatiei urice, induse de nivelul crescut al acidului uric. În această situație este necesară hidratarea energică și asocierea unui diuretic de ansă (în absența nefropatiei obstructive), pentru a menține diureza adecvată. În absența hidratării adecvate, furosemida determină creșterea, nu scăderea uricemiei. În trecut, se considera că alcalinizarea urinei (pH-ul urinar >6,5) crește solubilitatea acidului uric și, prin urmare, scade riscul de precipitare a acidului uric în tubuli. Totuși, studiile au demonstrat că hidratarea singură este la fel de eficientă pentru prevenirea precipitării, iar administrarea bicarbonatului de sodiu în condițiile hiperfosfatemiei asociate sindromului de liză tumorală poate promova precipitarea fosfatului de calciu în rinichi, inimă sau alte organe. Bicarbonatul de sodiu se poate administra la pacienții care au și acidoză metabolică (în cadrul IRA). Dacă se decide alcalinizarea, ea se va face atât timp cât nivelul acidului uric este mare și se va opri când apare hiperfosfatemia. Alcalinizarea urinei nu este necesară la pacienții care iau rasburicază.

La pacienții cu risc de liză tumorală, este preferabil ca măsurile de scădere a uricemiei să fie luate profilactic, pentru a preveni apariția nefropatiei urice acute; natura (inclusiv alegerea agentului hipouricemiant) și intensitatea acestor măsuri depinde de riscul de liză tumorală****:

- risc mic – simpla hidratare este suficientă;
- risc intermediar – se administrează alopurinol dacă uricemia inițială nu depășește 8 mg/dl; o alternativă rezonabilă este administrarea unei singure doze de rasburicază (0,15 mg/kg);
- risc mare – se administrează o doză unică de rasburicază (0,2 mg/kg), după care se monitorizează nivelul acidului uric; dacă acesta se menține crescut, sunt necesare doze suplimentare de rasburicază; ulterior, după corectarea hiperuricemiei, se poate continua cu alopurinol.

Febuxostat se utilizează în hiperuricemie, la pacienții care nu tolerează alopurinolul și la care rasburicaza este contraindicată.

Indicațiile de inițiere a TSFR la pacienții cu sindrom de liză tumorală: oligoanurie severă sau anurie, hiperpotasemie persistentă, hipocalcemia simptomatică indusă de hiperfosfatemie, produsul fosfo-calcic >70 mg^2/dl^2.

Corectarea tulburărilor acido-bazice

În general, acidoza metabolică nu trebuie tratată, exceptând cazul în care este severă (pH <7,2 și bicarbonatul seric <15 mol/l). Corectarea acidozei metabolice se face prin administrarea de bicarbonat de sodiu (de obicei i.v. la pacienții internați, deși se poate administra și oral) în cantitate suficientă pentru a obține $HCO3^-$ seric >15 mmol/l, preferabil 20-22 mEq/l, și un pH>7,2. Trebuie evitată supracorecția, din cauza riscului de a produce alcaloză metabolică, hipocalcemie, hipokalemie și hipervolemie. Tratamentul diuretic poate fi administrat pentru prevenirea hipervolemiei și favorizarea excreției acizilor. La pacienții oligoanurici, cu semne de hipervolemie/hiperhidratare și acidoză metabolică severă (pH <7,1) se inițiază TSFR, întrucât bicarbonatul duce la încărcarea organismului cu sodiu, accentuând hipervolemia/hiperhidratarea. Administrarea bicarbonatului de sodiu se poate complica prin scăderea calciului ionic dizolvat în sânge și simptome de hipocalcemie. Alternativ, se pot administra și alte substanțe alcaline, de exemplu tris-hidroximetil-aminometan (THAM).

Alcaloza metabolică este rareori întâlnită în IRA (vărsături severe, sondă nazo-gastrică cu aspirație continuă); de obicei, pacienții sunt hipovolemici și alcaloza metabolică se remite odată cu administrarea de ser fiziologic.

Corectarea tulburărilor hematologice

Anemia în LAR este de obicei multifactorială. Nu este ameliorată de agenți stimulatori ai eritropoiezei (ASE), deoarece intrarea în acțiune a lor este întârziată și la pacienții cu boală critică există rezistență medulară la acțiunea ASE.

Sângerarea uremică poate răspunde la desmopresină sau estrogeni, dar poate necesita dializă în cazurile cu uremie de lungă durată sau severă.

Este necesară profilaxia sângerării digestive, preferabil cu inhibitori ai pompei de protoni, eventual cu blocante ale receptorilor pentru histamină.

La pacienții imobilizați la pat trebuie avută în vedere profilaxia tromboembolismului venos, mai ales dacă există și alți factori care cresc riscul de tromboză venoasă profundă. În principiu, trebuie evitate heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) și inhibitorii factorului Xa, întrucât au farmacocinetică impredictibilă în LAR severă, mai ales că formulele folosite pentru calcularea RFGe nu oferă estimarea corectă a acesteia (o supraestimează la pacienții cu creatininemie în creștere). Se va prefera heparina nefracționată administrată subcutanat în doză de 5 000 U de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu avantajul că, spre deosebire de HGMM, nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu IR. Administrarea la interval de 8 ore

---

**** Riscul de dezvoltare a sindromului de liză tumorală (VN = valoarea normală):

- Risc mic: majoritatea tumorilor solide; mielomul multiplu; leucemia mieloidă cronică; limfomul non-Hodgkin indolent; limfomul Hodgkin; leucemia limfoidă cronică și nr. leucocite $<50\times10^9$/l tratat cu agenți alchilanți; leucemia mieloidă acută și nr. leucocite $<25\times10^9$/l și LDH <2×VN; limfomul non-Hodgkin de grad intermediar la adulți și LDH normală; limfomul anaplazic cu celule mari la adulți.
- Risc intermediar: tumorile solide înalt sensibile la chimioterapie (neuroblastom, tumori cu celule germinale, cancer pulmonar cu celule mici) voluminoase sau stadiu avansat; leucemia cu celule plasmatice; leucemia limfoidă cronică tratată cu fludarabină, rituximab sau lenalidomidă sau venetoclax, și adenopatie ≥5 cm sau nr. limfocite $\geq25\times10^9$/l, și/sau cele cu nr. leucocite $\geq50\times10^9$/l; leucemia mieloidă acută și nr. leucocite 25-100$\times10^9$/l; leucemia mieloidă acută și nr. leucocite $<25\times10^9$/l și LDH ≥2×VN; leucemia/limfomul cu celule T adulte, limfomul cu celule în manta, limfomul difuz cu celule B mari și LDH >VN, non-voluminos; limfomul anaplazic cu celule mari la copii stadiul III/IV; limfomul non-Hodgkin la copii grad intermediar, stadiul III/IV cu LDH <2×VN; leucemia limfoblastică acută și nr. leucocite $<100\times10^9$/l și LDH <2×VN; limfomul Burkitt și LDH <2×VN; limfomul limfoblastic stadiul I/II și LDH <2×VN.
- Risc mare: leucemia limfoidă cronică tratată cu venetoclax și adenopatie ≥10 cm sau adenopatie ≥5 cm și nr. limfocite $\geq25\times10^9$/l, și acid uric peste valoarea normală; leucemia mieloidă acută și nr. leucocite $\geq100\times10^9$/l; leucemia/limfomul cu celule T adulte, limfomul cu celule în manta, limfomul difuz cu celule B mari voluminos și LDH ≥2×VN; limfomul difuz cu celule B mari la copii stadiul III/IV cu LDH ≥ 2×VN; leucemia Burkitt; alte leucemii limfoblastice acute și leucocite $\geq100\times10^9$/l și/sau LDH ≥2×VN; limfomul Burkitt stadiul III/IV și/sau LDH ≥2× VN; limfomul limfoblastic stadiul III/IV și/sau LDH ≥2×VN; boala cu risc intermediar și disfuncție renală și/sau afectare renală; boala cu risc intermediar cu acidul uric, potasiul și/sau fosfatul >VN.

(de 3 ori pe zi) nu s-a dovedit semnificativ mai eficientă și este însoțită de un risc mai mare de sângerare, dar poate fi avută în vedere la pacienții cu greutate corporală excesivă. La rigoare, se poate recurge la HGMM în doză redusă. Ajustarea dozei de HGMM este necesară când RFGe scade sub 30 ml/min./1,73 m^2: enoxaparina se va administra în doză de 30 mg o dată pe zi, iar doza de nadroparină se va reduce cu 25-33%. În funcție de circumstanțele clinice, poate fi necesară reducerea dozei de nadroparină cu 25-33%, chiar și la pacienții cu RFGe între 30 și 50 ml/min./1,73 m^2. Dalteparina se evită la pacienții cu RFGe <30 ml/min./1,73 m^2.

Optimizarea dietei

Malnutriția protein-calorică este frecventă în LAR, mai ales în contextul insuficienței multiorganice. Nutriția insuficientă poate duce la cetoacidoză și la catabolism proteic. Nutriția excesivă poate crește generarea de produși de retenție azotată și poate agrava azotemia. Este preferabil ca nutriția să fie asigurată pe cale enterală, dacă este posibil. Nutriția totală parenterală necesită volume mari de lichide și poate agrava hipervolemia. Este necesară asigurarea aportului suficient de proteine și calorii (20-30 kcal/kg/zi) pentru a evita balanța azotată negativă. Necesarul de proteine variază în funcție de severitarea LAR: 0,8-1 g/kg/zi în LAR non-catabolică fără necesitatea dializei; 1-1,5 g/kg/zi la pacienții dializați; până la 1,7 g/kg/zi la pacienții hipercatabolici și la care se efectuează TSFR continuă. Pacienților tratați prin dializă și TSFR continuă trebuie să li se administreze supliment de oligoelemente și vitamine hidrosolubile.

După caz, poate fi necesară restricția de potasiu (în caz de hiperkalemie), fosfor (în caz de hiperfosfatemie), sodiu (în caz de HTA, hiperhidratare), apă (în caz de hiperhidratare cu hiponatremie). Pentru aceasta este necesară monitorizarea zilnică a nivelului seric al creatininei, ureei, electroliților, calciului total și ionizat, fosforului, precum și monitorizarea statusului volemic (greutatea, aportul de lichide și diureza), tensiunii arteriale și stării de hidratare (eventuale semne de hiper-/deshidratare).

Ajustarea dozei medicamentelor

Dozele și frecvența de administrare a medicamentelor trebuie ajustate în funcție de gradul disfuncției renale. În absența altor mijloace (aplicabile în practică) de a estima funcția renală, se folosesc formulele validate pentru BRC, ceea ce principial este incorect, pacienții cu LAR neaflându-se într-o stare staționară. Când creatininemia este în creștere, estimarea RFG pe baza ei subestimează gradul disfuncției renale și reciproc.

Inițierea terapiei de substituție a funcției renale

În practică, TSFR se inițiază cel mai adesea când tratamentul medical nu controlează hipervolemia, hiperkalemia sau acidoza. Pentru a determina necesitatea inițierii TSFR este necesară evaluarea periodică (cel puțin zilnică) a semnelor și simptomelor uremice îngrijorătoare/potențial periculoase: anorexie, greață, vărsături, manifestările de hiperhidratare, mai ales dispneea, acidoza metabolică, manifestările de hiperkalemie (mai ales ECG), manifestările neurologice (alterarea stării mintale, convulsii), pericardita uremică.

Complicațiile IRA care necesită inițierea TSFR în urgență:

- hipervolemie cu edem pulmonar care nu răspunde la tratamentul diuretic;
- hiperpotasemie severă (>6,5 mEq/l); hiperpotasemie asociată cu modificări ale ECG, mai ales severe (semne de bloc intracardiac); hiperpotasemie simptomatică (slăbiciune musculară);
- alte manifestări uremice potențial letale: pericardită uremică, encefalopatie (convulsii, asterixis etc.) uremică, sângerare uremică;
- expunerea la anumite toxice: metanol sau etilenglicol, litiu, metformină; indicații de inițiere a TSFR în intoxicația cu metformină: acidul lactic seric >20 mmol/l, acidoză metabolică severă cu pH ≤7, lipsa de ameliorare a pH-ului, a acidului lactic seric și/sau a stării clinice, în ciuda tratamentului de susținere.

În ceea ce privește momentul inițierii, inițierea tardivă se asociază cu un risc crescut de apariție a complicațiilor volemice, electrolitice și metabolice ale LAR evitabile; de aceea, inițierea nu trebuie să întârzie până la apariția complicațiilor care amenință viața. Pe de altă parte, inițierea prea timpurie expune pacientul inutil la riscurile cateterelor intravenoase centrale și ale procedurilor invazive: infecții, sângerare, complicații ale procedurii de montare, hipotensiune.

Mulți nefrologi inițiază empiric dializa când ureea depășește o anumită valoare (de exemplu, 200 mg/dl) la pacienții fără semne clinice de recuperare a funcției renale.

Inițierea TSFR (care în LAR constă într-una dintre diversele forme de dializă) necesită stabilirea unei căi de acces: în cavitatea peritoneală (se montează printr-o intervenție chirurgicală un cateter intraperitoneal temporar) pentru dializa peritoneală, într-o venă mare (se montează un cateter venos central) pentru hemodializă, hemofiltrare și proceduri hibride.

Dializa se bazează pe eliminarea printr-o membrană semipermeabilă a solviților cu masă moleculară mică, pe baza gradientului de concentrație (difuziune) și/sau prin antrenarea acestora de către apa din plasmă (convecție). Rolul membranei semipermeabile este jucat de membrana peritoneală în cazul dializei peritoneale. Alegerea modalității este dictată de tehnologia disponibilă și priceperea personalului.

Dializa peritoneală este folosită când hemodializa nu este disponibilă. Fiind continuă, este adesea mai bine tolerată decât procedurile intermitente, precum hemodializa, la pacienții hipotensivi. Însă este posibil să nu fie suficientă la pacienții hipercatabolici, din cauza eficacității ei inerent limitate.

Soluția de dializă este instilată, prin cateterul intraperitoneal, în cavitatea peritoneală (tipic, un volum de 2 l), lăsată să stagneze o perioadă (4-6 ore ziua și mai mult noaptea), iar apoi eliminată odată cu solviții acumulați (care au traversat membrana peritoneală prin difuziune și convecție), după care se introduce un nou volum de 2 l de soluție de dializă (în jargonul medical, această eliminare și reintroducere de lichid de dializă se numește schimb). Ultrafiltrarea apei este realizată prin prezența unui gradient osmotic de o parte și de alta a membranei peritoneale (care are rolul de membrană de dializă), gradient dirijat dinspre sistemul vascular (capilarele peritoneale) spre cavitatea peritoneală, datorită concentrației crescute a glucozei din soluția de dializă. În timpul unui schimb se realizează succesiv eliminarea a 2× l și introducerea altor 2 l de soluție de dializă, unde × reprezintă ultrafiltrarea (cantitatea suplimentară de apă eliminată datorită gradientului osmotic). Varierea ultrafiltrării se realizează prin varierea concentrației de glucoză, de exemplu: 0,55% (5,5 g/l - 296 mOsm, soluție izotonică, care nu determină ultrafiltrare), 1,5% (15 g/l - 344 mOsm), 2,5% (25 g/l - 394 mOsm), 4,25% (42,5 g/l - 482 mOsm). Soluția de dializă conține și Na, Cl, Ca, Mg, lactat.

În limbajul medical, termenul *hemodializă* este folosit atât în sens larg, pentru a denumi ansamblul tehnicilor de TSFR în care accesul este vascular (spre deosebire de peritoneal), cât și în sens restrâns, pentru a denumi una dintre aceste tehnici. Hemodializa poate fi efectuată intermitent sau continuu. Se poate realiza prin convecție, difuziune sau combinația celor două. Accesul vascular se realizează prin venele femurală, jugulară internă sau subclavie.

În sens restrâns, hemodializa reprezintă procedura intermitentă de îndepărtare a solviților prin difuziune și convecție și care se efectuează de obicei 3-4 ore pe zi, de 3-4 ori pe săptămână. Primele ședințe au de obicei durată mai scurtă (2-2,5 ore), pentru a se evita oscilațiile mari ale tensiunii arteriale și ale concentrației diverselor substanțe din sânge eliminate prin dializă (scăderea rapidă a acestora determină o scădere corespunzătoare a osmolarității plasmatice, care poate duce la edem intracelular, inclusiv intracranian, simptomele astfel generate fiind denumite în mod curent dezechilibru de dializă). Este metoda de TSFR cel mai frecvent folosită la pacienții cu LAR. Una dintre principalele complicații ale hemodializei este hipotensiunea, mai ales la pacienții critici.

Procedurile continue de dializă intravasculară (DIVC) sunt utile pentru pacienții instabili, întrucât nu produc modificările rapide de volum, osmolaritate și electroliți caracteristice hemodializei intermitente, dar au dezavantajul că necesită personal timp de 24 de ore. Aceste proceduri continue se pot realiza prin:

- convecție [hemofiltrare veno-venoasă continuă (HFVVC)], în care volume mari de apă plasmatică, împreună cu solviții care o însoțesc, sunt forțate să treacă printr-o membrană semipermeabilă prin intermediul presiunii hidrostatice. Apa plasmatică este înlocuită apoi cu soluție electrolitică fiziologică.
- difuziune [hemodializă veno-venoasă continuă (HDVVC)], o tehnologie similară hemodializei, cu diferența că folosește un flux de sânge și un flux al dializatului mai scăzute.
- difuziune și convecție [formă hibridă de terapie: hemodiafiltrare veno-venoasă continuă (HDFVVC)].

Pentru a obține unele dintre avantajele DIVC, fără a fi nevoie de personal timp de 24 de ore, unii medici preferă dializa lentă cu eficiență redusă (SLED – *slow low-eficiency dialysis*) sau dializa zilnică extinsă (EDD – *extended daily dialysis*). În aceste forme de tratament, fluxul de sânge și fluxul dializatului sunt mai mari decât în HDVVC, dar mai mici decât în hemodializa convențională, iar durata tratamentului este redusă la maximum 12 ore.

Doza optima de dializă în LAR nu este clară. Nu s-a demonstrat că terapiile continue sunt superioare celor intermitente și nici că intensificarea dializei [prin hemodializa intermitentă efectuată zilnic (față de cea efectuată la 2-3 zile) sau prin DIVC în doză mare] ar conferi vreun avantaj de supraviețuire sau de recuperare a funcției renale, dar trebuie avut grijă să se evite tratamentul insuficient (subdializarea).

Dacă este disponibilă, DIVC este preferată frecvent la pacienții cu instabilitate hemodinamică severă, edem cerebral, hipervolemie semnificativă.

Situații particulare

Tratamentul în IRA prerenală

Prevenirea și tratamentul presupun optimizarea perfuziei renale. Fluidele de substituție se aleg în funcție de lichidul pierdut. Dacă hipovolemia este consecința unei pierderi de sânge acute și severe, este necesară administrarea de masă eritrocitară. Dacă este o pierdere de sânge sau plasmă mai puțin severă (precum în arsuri sau pancreatita acută), se pot administra soluții electrolitice izotonice sau coloidale. Soluțiile electrolitice sunt mai ieftine și probabil la fel de eficiente ca soluțiile coloidale. Soluțiile de hidroxietil-amidon [*hydroxyethyl starch* (HES/HAES), Voluven] cresc riscul de LAR severă, motiv pentru care sunt contraindicate (unul dintre mecanismele propuse pentru LAR indusă de hidroxietil-amidon este hipervâscozitatea urinei, care ar determina staza lichidului tubular și obstrucția lumenului tubular).

Dacă hipovolemia este consecința pierderii (digestive, cutanate) de apă și electroliți, se administrează soluții electrolitice izotonice (de exemplu, ser fiziologic) și/sau coloidale (mai ales dacă se asociază hipoproteinemie). Dacă există și hipokalemie, se va suplimenta cu KCl; de remarcat că soluția Ringer are o eficiență redusă în corectarea hipokalemiei, fiecare 500 ml de soluție Ringer conținând doar 2 mEq de K^+. Dacă este prezentă și acidoza metabolică, se administrează și bicarbonat de sodiu, 150-200-300 mEq pe zi, în funcție de severitatea acidozei și de răspunsul la alcalinizare.

Când coexistă un traumatism cranio-cerebral, soluțiile electrolitice sunt preferabile albuminei.

Administrarea excesivă de clor odată cu serul fiziologic poate determina acidoza metabolică hipercloremică și poate reduce RFG.

Optimizarea funcției cardiace poate necesita agenți inotropi, agenți care reduc presarcina și postsarcina, antiaritmice sau măsuri de suport mecanic (balon intraaortic de contrapulsație).

Poate fi necesară monitorizarea hemodinamică pentru dirijarea terapiei.

Fluidele de substituție pot fi soluții cristaloide/electrolitice, soluții de glucoză sau soluții coloidale.

Soluțiile cristaloide (electrolitice) sunt formate din apă sterilă la care s-au adăugat electroliți. Ele pot traversa membranele semipermeabile. Cele mai utilizate în practică sunt serul fiziologic (are pH-ul 5; conține Na^+ 154 mEq/l și Cl^- 154 mEq/l; administrat în cantitate mare (>3 l) poate determina acidoză metabolică hipercloremică) și soluția Ringer (are pH-ul 5-7 și conține Na^+ 147 mEq/l, Cl^- 156 mEq/l, K^+ 4 mEq/l, Ca^{++} 2,2 mEq/l).

Soluțiile de glucoză pot fi 5% (are pH-ul 4 și conține glucoză 50 g/l) sau 10% (conține glucoză 100 g/l). Soluțiile de glucoză necesită tamponare cu insulină: 1 U la 5 g de glucoză la pacienții nediabetici, 1 U la 2 g de glucoză la pacienții diabetici. Soluțiile de glucoză nu sunt de primă intenție în refacerea volemiei, deoarece în spațiul intravascular rămâne doar 8% din volumul administrat.

Soluțiile coloidale conțin molecule cu greutate moleculară mare care nu pot traversa membranele semipermeabile, astfel că, administrate intravenos, rămân în compartimentul intravascular, realizând un efect volemic mai mare. Mobilizând apa din compartimentul extracelular în cel intravascular, cresc volumul intravascular și ameliorează presiunea arterială și circulația sangvină. Sunt contraindicate în hipervolemie/hiperhidratare și în insuficiența cardiacă congestivă acută. Printre soluțiile coloidale se regăsesc:

- **Dextran** 40 sau 70 – este un polimer al glucozei (cu masă moleculară medie 40 kDa, respectiv 70 kDa) obținut prin acțiunea bacteriei *Leuconostoc mesenteroides* asupra unui substrat de zahar. Dextran 70, având o greutate moleculară care depășește pragul de eliminare renală (50 kDa), se elimină într-o proporție relativ mică (40%) în decurs de 24 de ore. Dextran 40, având o greutate moleculară inferioară pragului de eliminare renală, se elimină în proporție de peste 70% în 24 de ore. Dextranul scade viscozitatea sângelui și are efect antitrombotic (reduce agregarea plachetară și activarea factorului VIII). Gradul și durata efectului de creșterea volemiei sunt în funcție de greutatea moleculară. Dextranii sunt contraindicați în stările de hiperhidratare/hipervolemie, insuficiență cardiacă severă, sângerări intracraniene, sarcină și în caz de trombocitopenie/hipofibrinogenemie, din cauza riscului hemoragic. Dextranul poate da reacții alergice până la șoc anafilactic. Administrarea în doze mari >1,5 g/kg/24 de ore poate favoriza evenimentele hemoragice, prin alterarea hemostazei.
- **Derivații de gelatină** – în țara noastră sunt utilizați Gelofusine și Gelaspan (gelatină succinilată). Au o durată a efectului volemic de 3-4 ore. Au avantajul că nu influențează coagularea, astfel încât pot fi o opțiune la pacienții care prezintă trombocitopenie/hipofibrinogenemie (așa cum este cazul în ciroza hepatică). Este posibil să determine reacții alergice.
- **Albumina** umană – este soluție coloidală naturală (spre deosebire de dextrani sau derivații de gelatină, care sunt coloizi artificiali) utilizată în patologiile asociate cu hipoalbuminemie: ciroză hepatică (mai ales asociată cu peritonită bacteriană spontană ori cu sindrom hepato-renal sau când se evacuează prin paracenteză un volum >5 l), edeme rezistente la diuretice (ciroza cu ascită refractară, sindrom nefrotic, arsuri).

Tratamentul în LAR din ciroza hepatică și sindromul hepato-renal (SHR)

La pacientul cirotic este dificilă evaluarea volemiei, de aceea gestionarea fluidelor la pacientul cu ciroză, ascită și LAR este dificilă. Poate fi necesară administrarea de fluide intravenoase ca probă diagnostică (reducerea retenției azotate la repleția volemică pledează împotriva diagnosticului de SHR) sau ca măsură terapeutică (în IRA prerenală ori în LAR prin hipovolemie). Administrarea excesivă de fluide poate însă agrava ascita și disfuncția respiratorie în SHR și în LAR provocată de peritonita bacteriană spontană.

Peritonita bacteriană spontană trebuie diagnosticată prin cultură din lichidul de ascită.

Albumina administrată i.v. poate preveni LAR la cei tratați cu antibiotice nefrotoxice pentru peritonită bacteriană spontană.

Tratamentul definitiv în SHR este transplantul hepatic. Până la efectuarea acestuia, supraviețuirea pacientului poate fi asigurată cu albumină i.v. (25-50 g/zi, ≤100 g/zi) combinată cu vasoconstrictoare sistemice, de regulă terlipresină (un analog de vasopresină); alternativ, se poate administra tratament combinat octreotidă (un analog de somatostatină) și midodrină (un agonist α-adrenergic) sau noradrenalină.

În SHR nu s-a dovedit eficientă acționarea directă pe vasoconstricția renală cu vasodilatatoare renale: dopamină în doză mică (renală), misoprostol (analog prostaglandinic).

Tratamentul în LAR intrinsecă

În leziunea tubulară acută au fost încercați fără succes mai mulți agenți: peptidul natriuretic atrial, dopamina în doză mică, antagoniștii de endotelină, diureticele de ansă, blocantele canalelor de calciu, blocantele receptorilor α-adrenergici, analogii de prostaglandine, factorul de creștere de tip insulinic (IGF), antioxidanții, anticorpii antimolecula de adeziune a leucocitelor (cu excepția ultimilor doi, toți au și efect vasodilatator). Este posibil ca lipsa de eficiență să fie consecința inițierii prea tardive a tratamentului. Utilizarea unor bioindicatori noi ai LAR ar putea permite inițierea mai timpurie a tratamentului.

În glomerulonefritele rapid progresive și în vasculite, LAR poate răspunde la imunosupresie și/sau la plasmafereză.

În nefrita interstițială alergică determinată de medicamente este necesară oprirea medicamentului. Au fost utilizați corticosteroizi în cazurile în care LAR persistă sau se agravează, în ciuda întreruperii medicamentului suspectat.

În criza renală sclerodermică (din scleroza sistemică), HTA trebuie tratată cu IECA. Introducerea tratamentului cu IECA a redus spectaculos mortalitatea în criza renală sclerodermică.

În purpura trombotică trombocitopenică este necesară plasmafereza, începută cât mai devreme. Suplimentar, se pot utiliza corticosteroizi, rituximab (anti-CD20, care este o proteină membranară caracteristică pentru limfocitele B mature), caplacizumab (anti-factorul von Willebrand).

În sindromul hemolitic-uremic atipic, tratamentul de elecție este plasmafereza. În plus, poate fi eficientă blocarea farmacologică a activării complementului (cu eculizumab - anti-C5).

Tratamentul în rabdomioliză

Este necesară hidratarea timpurie și energică (poate fi nevoie inițial de până la 10 l de lichide pe zi) pe cale i.v. Alcalinizarea (150-200 mEq de bicarbonat de sodiu pe zi) poate fi benefică în prevenirea leziunii tubulare și a formării de cilindri, dar poate induce alcaloză metabolică și scăderea calciului ionic în sânge. Se pot folosi diuretice dacă repleția volemică este adecvată, dar nu reușește să producă diureze adecvate (200-300 ml/oră).

Odată ce LAR s-a instalat, nu există niciun tratament specific care să o inverseze. Se aplică tratamentul de susținere generală, vizând menținerea echilibrului hidro-electrolitic și a perfuziei tisulare. În cazurile severe se efectuează dializă. Trebuie acordată atenție specială nivelului calciului și fosfatului (mai ales după instalarea LAR), din cauza precipitării în țesutul lezat și eliberării când țesutul se vindecă.

Tratamentul în nefropatia la substanța de contrast

Trebuie luate măsuri de prevenire a acestei nefropatii la pacienții cu risc crescut.

Risc crescut au pacienții cu:

- BCR stadiile 3, 4 și 5 (RFGe <60 ml/min./1,73 m^2) asociată cu proteinurie semnificativă (definită drept albuminurie >300 mg/zi, care corespunde unei proteinurii >500 mg/zi) sau cu un factor de risc suplimentar, care poate deteriora funcția renală, cum ar fi circumstanțele ce reduc perfuzia renală (insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, hipovolemie, instabilitate hemodinamică, medicamente care interferează cu vascularizația renală) sau boli despre care se știe că pot afecta rinichii (diabet zaharat, mielom multiplu);
- BCR stadiile 3b, 4 și 5 (RFGe <45ml/min./1,73 m^2), chiar în absența proteinuriei sau altor comorbidități;
- Episod de IRA în desfășurare;

Riscul cel mai mare îl au pacienții cu:

- BCR stadiile 4 și 5 (RFGe <30 ml/min./1,73 m^2);
- BCR stadiile 3b, 4 și 5 (RFGe <45 ml/min./1,73 m^2) cu proteinurie sau cu un factor de risc suplimentar, care poate deteriora funcția renală (vezi mai sus);

Riscul este mai mare când se utilizează agenți de contrast hiperosmolari sau când substanța de contrast este administrată intraarterial.

Pentru pacienții care nu au risc crescut nu se recomandă măsurile de profilaxie și nici întreruperea medicației cu potențial nefrotoxic sau a metforminei.

Măsuri preventive (care trebuie luate la pacienții cu risc crescut):

- Se va evita depleția volemică și se vor opri AINS cu 24-48 ore înainte de procedură. Depleția volemică și AINS pot accentua vasoconstricția renală, care crește riscul nefropatiei la substanța de contrast. Nu se recomandă însă oprirea IECA sau a BRA, întrucât nu s-a demonstrat că aceasta ar aduce vreun beneficiu și, în plus, ar crea riscurile asociate cu hipertensiunea consecutivă.
- Se va opri administrarea de metformină (risc de acidoză lactică) sau de medicamente cu potențial nefrotoxic cu cel puțin 48 de ore înainte de administrarea substanței de contrast.
- Se va utiliza cea mai mică doză posibilă de substanță de contrast și se va evita efectuarea de investigații cu substanță de contrast repetate la scurt timp (48-72 de ore) una după cealaltă.
- Se vor utiliza agenți izoosmolari (de exemplu, iodixanol) sau agenți neionici hipoosmolari (de exemplu, iopamidol sau ioversol, în loc de iohexol). Se va evita utilizarea de agenți hiperosmolari (1 400-1 800 mOsm/kg).
- Administrarea intravenoasă de fluide (preferabil ser fiziologic) pre-, intra- și postprocedural, în măsura în care nu există contraindicații pentru expansiunea volemică (pacienții cu hipervolemie sau dializați):
  - La pacienții investigați în regim ambulatoriu, fie hidratare orală înainte și după procedură până la un total de 2 litri, fie hidratare intravenoasă cu 3 ml/kg (~250 ml) timp de o oră înainte de procedură și 1-1,5 ml/kg/oră (~100 ml/oră) în timpul procedurii și, ulterior, timp de 4-6 ore după procedură, cu administrarea a cel puțin 6 ml/kg (~500 ml) după procedură.
  - La pacienții internați se va administra, timp de 6-12 ore, 1 ml/kg/oră (~500-1 000 ml) înainte de procedură, în timpul procedurii și timp de 6-12 ore după procedură (încă ~500-1 000 ml).

Alte măsuri cu eficacitate controversată:

- Bicarbonatul de sodiu: teoretic, prin efectul alcalinizant, ar putea preveni leziunile induse de radicalii liberi. Studiile controlate nu au demonstrat însă o eficacitate superioară față de simpla hidratare cu ser fiziologic. Se pot administra 50 mEq (50 ml din soluția molară având concentrația de 84 mg/ml) cu o oră înainte de administrarea substanței de contrast și încă 100 mEq în intervalul de 6-12 ore după procedură.
- Acetilcisteina: teoretic, prin efectul antioxidant (reduce radicalii liberi de oxigen), ar putea fi eficientă, dar studiile controlate nu au demonstrat niciun beneficiu. Unii autori îi atribuie însă o anumită eficiență, mai ales la pacienții cu disfuncție renală sau în cazul administrării unei cantități mari de substanță de contrast. Doza: 600 mg de două ori pe zi cu o zi înainte de procedură și în ziua procedurii; se poate administra pe cale orală, dacă este disponibilă; în caz contrar, se va administra i.v..
- Statină: o metaanaliză a arătat reducerea semnificativă statistic a incidenței nefropatiei la substanța de contrast la cei care au primit statină în doză mare înainte de administrarea substanței de contrast (în context de angioplastie coronariană percutanată), prin efecte pleiotrope: efecte benefice asupra endoteliului, efecte antiinflamatoare.
- Acidul ascorbic are de asemenea efect antioxidant; administrarea orală a 3 g înainte de procedură și 2 g × 2/zi după procedură a fost asociată cu scăderea incidenței nefropatiei la substanța de contrast.

Forțarea diurezei prin administrarea de furosemidă sau manitol poate produce deshidratare, ceea ar favoriza apariția nefropatiei la substanța de contrast; ca urmare, utilizarea acestor agenți nu este recomandată.

Hemodializa nu este indicată pentru a preveni nefropatia la substanța de contrast. De asemenea, dializa profilactică nu este indicată pentru a preveni hiperhidratarea sau tulburările electrolitice induse de substanța de contrast la pacienții dializați. Nu este necesară dializa imediat după administrarea substanței de contrast, cu scopul de a prezerva funcția renală reziduală sau de a limita reacția alergică la pacienții dializați.

Tratamentul în LAR postrenală

Recunoașterea și rezolvarea timpurie a obstrucției tractului urinar poate preveni leziunile structurale permanente pe care le poate provoca staza urinară. Sediul obstrucției determină abordarea terapeutică. Cateterizarea transuretrală (sondă uretro-vezicală) sau suprapubiană (cistostomă) a vezicii poate fi suficientă inițial, când cauza sunt stricturile uretrale sau o tulburare funcțională a vezicii urinare. Obstrucția ureterală poate fi tratată prin montarea percutanată a unui tub de nefrostomie sau prin montarea unui stent ureteral [(numit și sondă Cook sau sondă JJ (întrucât se termină cu o buclă la ambele capete)]. Eliminarea obstrucției este urmată de obicei de poliurie timp de câteva zile. Rareori, este posibil ca poliuria severă să persiste, din cauza disfuncției tubulare, și să necesite, un timp, continuarea administrării de fluide și electroliți i.v.

DE REȚINUT

- Când la un pacient se descoperă retenție azotată, întâi trebuie determinat, pe baza anamnezei, dacă retenția azotată este preexistentă sau nou-apărută; este esențială efectuarea ecografiei de aparat urinar, pentru a stabili (pe baza aspectului sistemului pielo-caliceal, al ureterelor și vezicii urinare) dacă există o componentă obstructivă (situație în care este probabil necesară o intervenție urologică), precum și elemente (dimensiuni, grosimea parenchimului) sugestive pentru o patologie renală cronică.
- La un pacient cu disfuncție renală trebuie adaptate dozele de medicamente, evitate medicamentele nefrotoxice și limitată administrarea substanței de contrast (în scop diagnostic), la cazurile în care beneficiile stabilirii diagnosticului depășesc riscul deteriorării suplimentare a funcției renale.
- La pacienții cu risc crescut de leziune renală (vârstnici, deshidratați, cu diabet zaharat, patologie renală preexistentă, insuficiență cardiacă), administrarea substanței de contrast (în scop diagnostic) se va face doar dacă este cu adevărat necesară și va fi însoțită de măsuri de prevenire a nefropatiei la substanța de contrast, dintre care hidratarea corespunzătoare este cea mai importantă (însoțitătă de diuretic de ansă la pacienții cu insuficiență cardiacă).
- La pacienții tratați cu medicamente nefrotoxice trebuie monitorizate nivelurile serice ale creatininei, ureei, Na, K. Se va ține cont de faptul că leziunea renală se poate instala după întreruperea tratamentului nefrotoxic.
- La pacienții neoplazici pe chimioterapie se va monitoriza și acidul uric, pe lângă uree și creatinină. La cei cu risc crescut de hiperuricemie, se vor lua măsuri profilactice pentru prevenirea hiperuricemiei și a nefropatiei urice acute.
- La pacienții tratați cu diuretice de ansă, mai ales în doze mari, trebuie monitorizate nivelurile serice ale creatininei, ureei, Na, K, diureza și manifestările de hiper-/hipovolemie (edeme, dispnee, raluri pulmonare, venele jugulare, aspectul ecografic al venei cave inferioare și al venelor suprahepatice), cu adaptarea corespunzătoare a dozelor de diuretic.
- IECA/BRA, medicamente cu efecte cardio- și nefroprotectoare dovedite, pot deveni factori favorizanți ai IRA (prin perturbarea microcirculației renale) atunci când survine o cauză concomitentă de scădere a perfuziei renale.
- AINS, clasă de medicamente frecvent utilizată pentru efectele antiinflamator și antialgic, pot induce IRA (prin afectarea microcirculației renale), mai ales în condiții de depleție volemică sau la pacienții cu patologie renală cronică.

Bibliografie

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:1.
2. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 20th ed. McGraw Hill; 2018.
3. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 21st ed. McGraw Hill; 2022.
4. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med.* 2002; 137:744.
5. Downes KJ, Cowden C, Laskin BL, et al. Association of acute kidney injury with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam treatment among hospitalized children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171:e173219.
6. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology.* 1986; 90:1827.
7. Schrier RW. Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:733.
8. Furtado S, Reis L. Inferior vena cava evaluation in fluid therapy decision making in intensive care: practical implications. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(2):240-247.
9. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):966-973.
10. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:703.
11. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8:589.
12. Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol.* 2016; 95:563.

13. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone-results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4207.
14. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/ xanthine dehydrogenase. *Life Sci.* 2005; 76:1835.
15. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:12.
16. Putzu A, BoscoloBerto M, Belletti A, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by furosemide with matched hydration in patients undergoing interventional procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017.
17. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Sharma S, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase enzyme inhibitors for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of prospective randomized controlled studies. *Am J Ther.* 2015.
18. Timal RJ, Kooiman J, Sijpkens YWJ, et al. Effect of no prehydration vs sodium bicarbonate prehydration prior to contrast-enhanced computed tomography in theprevention of postcontrast acute kidney injury in adults with chronic kidney disease: The Kompas Randomized Clinical Trial. *JAMA Inter Med.* 2020.
19. Xu R, Tao A, Bai Y, et al. Effectiveness of N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2016.
20. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int.* 1992; 41:1274.
21. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, et al. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Ann Emerg Med.* 2017; 69:577.
22. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med.* 2012; 125:66.
23. Hamani A, Petitclerc T, Jacobs C, Deray G. Is dialysis indicated immediately after administration of iodinated contrast agents in patients on haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13:1051.
24. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):649.

Lista de abrevieri

AINS = antiinflamatoare nesteroidiene;
ASE = agent stimulator al eritropoezei;
AVP = arginin-vasopresină;
BRA = blocantele receptorilor angiotensinei II;
BCR= boală cronică de rinichi;
FE_{Na} = fracția de excreție a sodiului;
GN = glomerulonefrită;
HGMM = heparină/e cu greutate moleculară mică;
HTA = hipertensiune arterială;
i.v. = intravenos;
IECA = inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei;
IR = insuficiență renală;
IRA = insuficiență renală acută;
IRM = imagistică prin rezonanță magnetică;
KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*;
LAR/IAR = leziune (injurie) acută a rinichiului;
Na = sodiu;
K = potasiu;
Ca = calciu;
Mg = magneziu;
NTA = necroză tubulară acută;
RFG = rata de filtrare glomerulară;
RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată;
SRAA = sistemul renină-angiotensină-aldosteron;
STI = secție de terapie intensivă;
TC = tomografie computerizată;
TSFR = terapia de substituție a funcției renale;
VCI = vena cavă inferioară;
VD = ventriculul drept;
VS = ventriculul stâng;
VSCE = volumul sangvin circulant eficient.

Capitolul 32
Boala cronică de rinichi

Cristina Căpușă

Definiție

În pofida denumirii, boala cronică de rinichi (BCR) este un sindrom, nu o boală propriu-zisă, deoarece nu are etiologie, patogenie, manifestări clinice și tratament unitare. Conceptul a fost introdus în anul 2002 cu două scopuri[1]:

- Depistarea precoce a afecțiunilor cronice ale rinichilor care pot evolua către necesitatea substituției funcțiilor acestora prin dializă, astfel încât intervențiile terapeutice de încetinire (sau chiar stopare) a progresiei să fie aplicate cât mai devreme, când și eficacitatea lor este mai mare. Ca urmare, termenul nu trebuie confundat sau utilizat în locul celui de „insuficiență renală cronică“, care definește complicația funcțională a nefropatiilor cronice și apare deseori tardiv în evoluție, după compromiterea a peste 50% dintre nefroni;
- Favorizarea comunicării între profesioniștii din domeniul sănătății (prin introducerea unor criterii obiective, clare și uniforme pentru diagnostic și stadializare), dar și cu persoane fără cunoștințe medicale (pacienți, aparținători, economiști implicați în rambursarea serviciilor de sănătate). De aceea, denumirea corectă conține cuvântul „rinichi“ și nu „renal“*. De altfel, relativ recent, asociația de specialitate internațională *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) a subliniat importanța unei nomenclaturi unitare în nefrologie, pledând pentru înlocuirea termenului „renal“ cu cel de „de rinichi“ ori de câte ori este posibil[2].

BCR cuprinde toate afecțiunile cronice ale rinichilor, indiferent de structura anatomică inițial afectată: glomeruli, tubi și interstițiu, vascularizație, adică include glomerulopatii, nefropatii tubulo-interstițiale cronice și nefropatii vasculare[3]. Este definită de anomalii structurale și/sau funcționale ale rinichiului persistente peste 3 luni, cu impact asupra stării de sănătate[1,4]. Anomaliile structurale sunt cel mai des evidențiate la examenele de urină (proteinurie/albuminurie, hematurie dismorfă cu proteinurie, cilindrurie) și, mai rar, prin alți indicatori ce reflectă[1,3,4]:

- dereglarea funcțiilor tubulare, evidențiate de valori anormale ale ionogramei serice (hipopotasemie, hiperpotasemie) sau ale echilibrului acido-bazic (acidoză metabolică);
- anomalii ale structurii anatomice a rinichilor, evidențiate de investigațiile imagistice: boli chistice ale rinichiului care distorsionează parenchimul normal (de obicei ereditare: boala polichistică autozomal dominantă sau autozomal recesivă a rinichiului, boala chistică medulară)**;
- anomalii ale structurii microscopice a rinichiului, evidențiate la examenul histologic (biopsie de rinichi): îndeosebi glomerulopatii.

Coexistența celor patru criterii de afectare structurală a rinichiului nu este obligatorie pentru diagnostic și, de cele mai multe ori, doar anomaliile urinare persistente peste 3 luni sunt suficiente. Excepție face boala polichistică autozomal dominantă a rinichiului, în cazul căreia examenele de urină pot fi normale (fără proteinurie) o perioadă îndelungată.

Pacienții cu grefă de rinichi sunt încadrați în boala cronică de rinichi[3,4].

Anomalia funcțională este evidențiată prin scăderea filtratului glomerular (FG), care este cel mai bun indicator global al funcțiilor rinichilor[1,4]. Reducerea persistentă și stabilă a filtratului glomerular sub 60 ml/min. (ceea ce reprezintă aproximativ 50% din valoarea normală a adultului tânăr) este criteriu de diagnostic al BCR. Deoarece la vârstnici FG este deseori scăzut sub acest prag, însă riscul de progresie către decompensarea rinichiului cu necesitatea dializei este foarte mic, KDIGO a inclus în definiția BCR sintagma „cu impact asupra stării de sănătate“[4], cu scopul de a evita abuzul de diagnostic prin includerea

---

* Termenii „boală cronică renală“ și „boală renală cronică“ nu trebuie utilizați, deoarece sunt greșiți.

** Chisturile simple dobândite ale rinichiului nu sunt incluse în BCR deoarece nu au potențial de degradare progresivă a funcțiilor rinichiului.

TABELUL 1. **Stadializarea bolii cronice de rinichi**

Stadiu	Denumire	Criterii de identificare
G1	Afectarea rinichiului cu FG normal/crescut	Indicatori de afectare structurală a rinichiului
		+
		FG estimat ≥90 ml/min.
G2	Afectarea rinichiului cu FG ușor scăzut	Indicatori de afectare structurală a rinichiului
		+
		FG estimat 60-89 ml/min.
G3	FG moderat scăzut	FG estimat 30-59 ml/min.
G3A	FG moderat scăzut, cu risc moderat	FG estimat 45-59 ml/min.
G3B	FG moderat scăzut, cu risc mare	FG estimat 30-44 ml/min.
G4	FG sever scăzut	FG estimat 15-29 ml/min.
G5	Decompensarea rinichiului	FG estimat <15 ml/min.
		sau
		Dializă

FG, filtrat glomerular

acelor pacienți care au mai degrabă reducerea funcțională fiziologică a FG consecutivă procesului de îmbătrânire (rinichi senil). Este vorba despre bolnavii cu FG persistent sub 60 ml/min., care nu au indicatori de leziuni structurale ale rinichiului și nici factori de risc pentru dezvoltarea BCR. În aceste cazuri, este preferabilă monitorizarea periodică prin medicul de familie și evitarea expunerii la medicamente potențial nefrotoxice (mai ales, antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori ai pompei de protoni, aminoglicozide etc.), fără a fi necesară trimiterea către specialistul nefrolog.

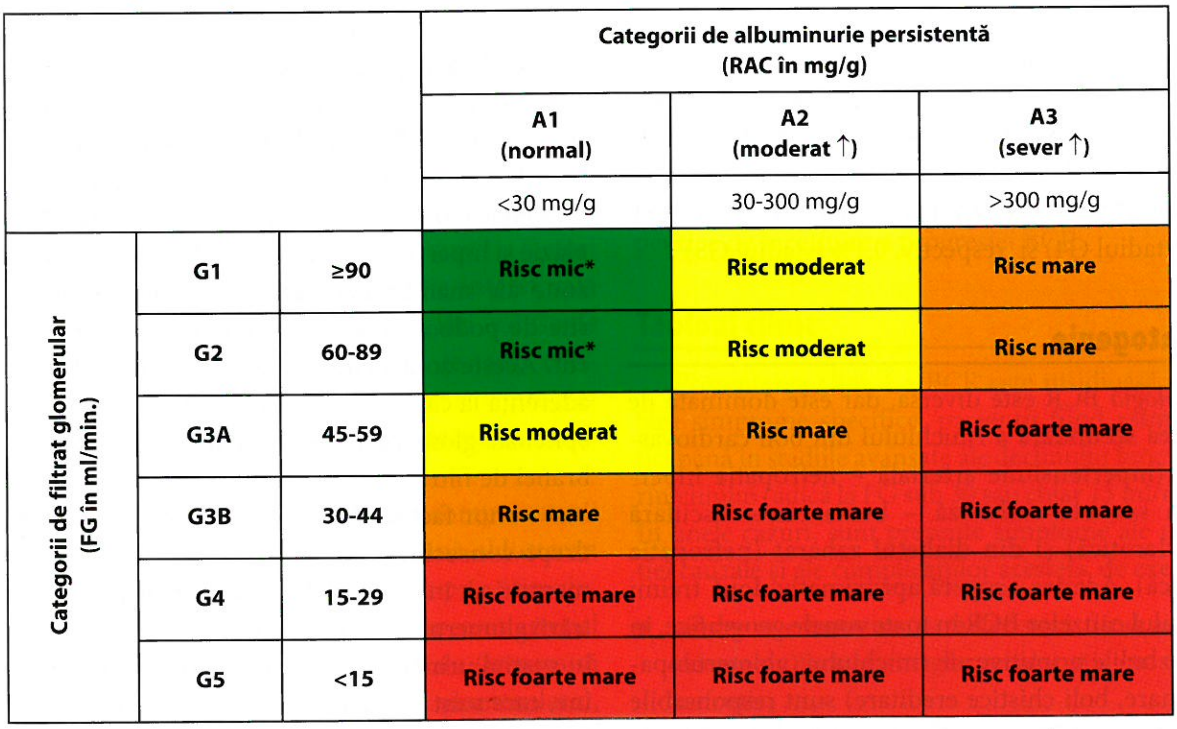
Deoarece este un sindrom, diagnosticul de BCR nu trebuie considerat unul final, ci trebuie completat obligatoriu cu diagnosticul nefropatiei cauzale (etiologic)[3,5].

Clasificarea bolii

Definirea stadiilor BCR (clasificarea stadială) are la bază FG (Tabelul 1)[1,4].

Totuși, numeroase studii epidemiologice au arătat că severitatea BCR (definită după riscul de progresie către necesitatea dializei și riscul apariției complicațiilor cardiovasculare, care sunt principala cauză de morbiditate și mortalitate ale pacienților cu BCR) depinde nu doar de nivelul funcției rinichiului, ci și de acela al albuminuriei, astfel încât KDIGO a introdus clasificarea prognostică (identificarea claselor de risc prognostic) (Fig. 1)[4].

Nefropatia de bază (cauza BCR) influențează, de asemenea, prognosticul, deoarece ritmul de degradare



			Categorii de albuminurie persistentă (RAC în mg/g)		
			A1 (normal)	**A2 (moderat ↑)**	**A3 (sever ↑)**
			<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Categorii de filtrat glomerular (FG in ml/min.)	**G1**	**≥90**	**Risc mic***	**Risc moderat**	**Risc mare**
	G2	**60-89**	**Risc mic***	**Risc moderat**	**Risc mare**
	G3A	**45-59**	**Risc moderat**	**Risc mare**	**Risc foarte mare**
	G3B	**30-44**	**Risc mare**	**Risc foarte mare**	**Risc foarte mare**
	G4	**15-29**	**Risc foarte mare**	**Risc foarte mare**	**Risc foarte mare**
	G5	**<15**	**Risc foarte mare**	**Risc foarte mare**	**Risc foarte mare**

FIGURA 1. Clasificarea prognostică a bolii cronice de rinichi (modificat după ***KDIGO, 2013[4]).
RAC, raportul albumină/creatinină urinare; ↑, crescută; *, nu este BCR dacă nu există indicatori de afectare a rinichiului

a funcției rinichiului depinde de etiologie, motiv pentru care trebuie avută în vedere întotdeauna la aprecierea riscului de progresie al unui bolnav[4]. De exemplu, evoluția naturală a nefropatiei diabetice este marcată de un declin funcțional anual de 7-14 ml/min., în timp ce în glomerulonefrita proliferativă mezangială cu depozite de imunoglobulină A, pierderea anuală este de doar 3-4 ml/min.

Date epidemiologice

BCR este una dintre bolile netransmisibile care, deși este deseori neglijată deoarece evoluează latent, fără simptome, contribuie semnificativ la morbiditate și mortalitate, fiind factor multiplicator de risc la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială, dar și contributor independent la riscul cardiovascular. Mai mult, în timp ce mortalitatea indusă de alte boli cronice netransmisibile are o tendință descrescătoare, reflectând eficiența unor programe de prevenție, mortalitatea globală determinată de BCR și complicațiile sale a crescut cu 41,5%, iar rata mortalității standardizată la vârstă a rămas staționară în perioada 1990-2017[6,7]. De altfel, BCR a devenit a 12-a cauză de deces la nivel mondial în 2017 (față de a 17-a cauză, în 1990)[6].

Prevalența BCR nu este cert cunoscută, din cauza variabilității mari a criteriilor de diagnostic și a metodologiei studiilor desfășurate în diferite regiuni geografice[7,8]. Date recente estimează prevalența globală între 9,1%[6] și 13,4%[9], dar studiile epidemiologice naționale au raportat diferențe chiar mai mari: 6,7% în România[10], 9,8% în Portugalia[11] și 14,8% în SUA[12]. În general, poate fi estimat că unu din zece adulți suferă de BCR[3], după cum a arătat și un studiu multinațional recent[13], și este de așteptat creșterea continuă a numărului de pacienți cu BCR în viitoarele decenii[8].

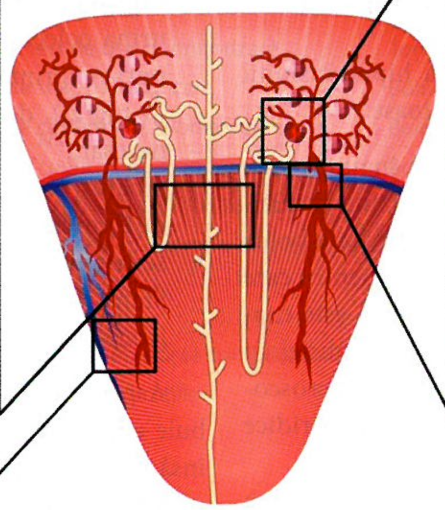
Prevalența defalcată pe stadiile BCR a fost de 3,5% (stadiul G1), 3,9% (stadiul G2), 7,6% (stadiul G3), 0,4% (stadiul G4) și, respectiv, 0,1% (stadiul G5)[9].

Etiopatogenie

Etiologia BCR este diversă, dar este dominată de afectarea secundară a rinichiului din boli cardiovasculare (hipertensiune arterială – nefropatia hipertensivă sau ateroscleroză – boala reno-vasculară aterosclerotică) și din diabetul zaharat (nefropatia diabetică). Acestea acoperă aproximativ două treimi din totalul cauzelor BCR în toate zonele geografice, în timp ce bolile primitive ale rinichiului (glomerulopatii primare, boli chistice ereditare) sunt responsabile de sub 15% din cazuri[3-5,8,10]. Alte cauze potențiale ale BCR sunt afectarea secundară în boli reumatologice (mai ales lupus eritematos sistemic – nefrita lupică, vasculite sistemice, poliartrită reumatoidă și alte colagenoze), hematologice (mai ales mielom multiplu și alte gamapatii monoclonale, amiloidoză), expunere la toxice profesionale (plumb – nefropatia saturnină, alte metale grele), expunere la toxice medicamentoase, obstrucții cronice ale căilor urinare, infecții, anomalii ereditare etc.[3]. Însă, trebuie subliniat că deși diabetul zaharat este una dintre cauzele principale, nu orice pacient diabetic cu BCR are drept cauză a afectării rinichiului nefropatia diabetică[14]. Trebuie avute în vedere alte cauze (mai ales alte glomerulopatii primitive și secundare, precum și nefropatiile vasculare).

Clasificarea etiologică a BCR este structurată în funcție de compartimentul histologic al rinichiului unde a debutat procesul patologic, astfel că sunt definite trei clase majore de boli ale rinichiului: glomerulopatii, nefropatii tubulo-interstițiale cronice și nefropatii vasculare (Fig. 2).

Patogenia leziunilor inițiale diferă în funcție de etiologie, fiind implicate mecanisme imunologice inflamatorii sau non-inflamatorii și mecanisme non-imunologice. Indiferent de mecanismul inițial specific nefropatiei cauzale, patogenia progresiei leziunilor rinichiului este consecința unor modificări funcționale și structurale în nefronii rămași, care în prima fază au rol de compensare a pierderii masei nefronale, dar în timp (când numărul nefronilor funcționali a scăzut sub 50%) devin maladaptative și contribuie la propagarea leziunilor, prin stimularea sclerozei glomerulare, atrofiei tubulare și fibrozei interstițiale[15,16]. În nefronii restanți se dezvoltă hiperfuncție și hipertrofie, atât în compartimentul glomerular, cât și în cel tubular. Astfel, crește filtrarea glomerulară per nefron, cel puțin parțial indusă de creșterea presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare, ceea ce determină un stres hemodinamic asupra ghemului capilar glomerular[17]. Totodată, are loc creșterea morfologică a glomerulilor rămași (hiperplazie și hipertrofie), ceea ce conduce la apariția unor zone ale membranei bazale glomerulare neacoperite de podocitele care nu se pot hipertrofia suficient. Aceste zone denudate sunt expuse proceselor de aderență la capsula Bowman, iar încercarea celulelor epiteliale glomerulare de a repara integritatea membranei de filtrare glomerulară este însoțită de producerea unor factori de creștere și pro-fibrotici, având drept consecință scleroza glomerulară, inițial segmentară și, în timp, globală[3,17]. Ca urmare a hiperfiltrării glomerulare compensatorii din nefronii restanți, în spațiul urinar trece o cantitate mai mare de proteine, care sunt preluate de celulele epiteliale ale tubului contort proximal prin receptorii de megalină și cubilină de la polul apical. Fiziologic, acest proces



NTI CRONICE
- Infecțioase (PNC)
- Nefropatie de reflux
- Metabolice
  - Nefrocalcinoză; Oxaloză
  - Nefropatie hiperuricemică
- Toxic-medicamentoase
  - Nefropatia la fenacetină
  - Nefropatia saturnină
- Boli chistice al rinichiului
- NEB
- Imunologice (sarcoidoză; sd. Sjögren; rejet cronic)
- Nefropatie obstructivă

GLOMERULOPATII (NG + GN)
- Primitive
  - NG cu leziuni minime/GSFS
  - Nefropatie membranoasă
  - GN cu depozite de IgA
  - GN cu anticorpi anti-MBG
  - Nefropatii ereditare
- Secundare
  - Nefropatie diabetică
  - Nefrită lupică
  - Vasculite renale
  - GN asociate infecțiilor
  - Amiloidoză renală
  - NG/GN asociate neoplaziilor

NEFROPATII VASCULARE
- Nefroangioscleroză (nefropatie HTA)
- Boală reno-vasculară aterosclerotică
- Nefropatie ischemică
- Ateroembolism
- Microangiopatie trombotică
- Tromboză de venă renală

FIGURA 2. Clasificarea etiologică a bolii cronice de rinichi*.
NTI, nefropatii tubulo-interstițiale; PNC, pielonefrită cronică; NEB, nefropatie endemică balcanică; Sd., sindrom; NG, nefropatii glomerulare (glomerulopatii cu sindrom nefrotic); GN, glomerulonefrite (glomerulopatii cu sindrom nefritic); GSFS, glomeruloscleroză focală și segmentară; IgA, imunoglobulină A; MBG, membrană bazală glomerulară; HTA, hipertensiune arterială; *sunt enumerate doar cele mai des întâlnite cauze.

permite reabsorbția proteinelor filtrate, care sunt în majoritate metabolizate în interiorul celulelor epiteliale tubulare. În cazurile cu proteinurie accentuată, precum în hiperfiltrarea glomerulară compensatorie, este depășită capacitatea de metabolizare a epiteliului și este declanșată apoptoza acestuia, urmată de atrofie tubulară. Hiperfiltrarea glomerulară și hiperactivitatea de reabsorbție proteică din epiteliul tubilor proximali generează, pe de altă parte, eliberarea de proteine chemotactice asociate, citokine pro-inflamatorii și pro-fibrotice, alți mediatori citotoxici și factori de creștere, consecința fiind inflamația interstițială urmată de fibroză[17]. Toate aceste dereglări induse de mecanismele adaptative din nefronii restanți conduc, în final, la distrugerea altor nefroni și la progresia leziunilor rinichiului, independent de mecanismul nefropatiei cauzale.

Un efector esențial al mecanismelor compensatorii descrise este sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA), atât cel sistemic circulant, care prin stimularea retenției hidro-saline și efectul vasopresor arterial contribuie la creșterea presiunii arteriale (transmisă până la nivelul presiunii intracapilare glomerulare), cât și cel local, care are acțiuni autocrine și paracrine. Angiotensina II sintetizată la nivelul rinichiului controlează hemodinamica glomerulară (având efect vasoconstrictor preponderent pe arteriola eferentă, favorizează creșterea presiunii din capilarele glomerulare și, astfel, filtrarea glomerulară) și transportul tubular de sodiu, dar, totodată, activează diverse căi moleculare inflamatorii și pro-fibrotice, care contribuie la producția de țesut conjunctiv (fibroză), proliferarea celulară și depunerea de matrice extracelulară[18]. Astfel, este explicat locul central al modulatorilor farmacologici ai sistemului RAA între intervențiile terapeutice de încetinire a progresiei BCR.

Tabloul clinic

Prezentarea clinică a BCR este insidioasă deseori, fără simptome specifice, pacienții fiind asimptomatici până în stadiile avansate ale declinului funcțional al rinichiului (adică la FG sub 30 sau chiar 15 ml/min.)[5,19]. În unele cazuri, sunt prezente simptome ale nefropatiei cauzale și ale complicațiilor acesteia, de exemplu[3]:

- sindrom edematos (caracteristică fiind asocierea edemelor faciale) în glomerulopatii cu sindrom nefrotic;
- hematurie macroscopică fără cheaguri în unele glomerulopatii cu sindrom nefritic acut sau în

polichistoza autozomal dominantă a rinichiului, complicată cu litiază sau ruptura unui chist;
- poliurie (cu nicturie) în unele nefropatii tubulo-interstițiale;
- cefalee persistentă, ca expresie a hipertensiunii arteriale (HTA) reno-parenchimatoase.

HTA sistolo-diastolică descoperită înaintea vârstei de 35 de ani sau după 55 de ani trebuie suspicionată ca având o cauză secundară, dintre care bolile rinichiului sunt cele mai frecvente, motiv pentru care prima investigație ce trebuie recomandată este examenul sumar de urină. Identificarea proteinuriei cu cilindrurie, uneori asociată cu hematurie microscopică dismorfă la examenele urinei trebuie să ridice suspiciunea de HTA reno-parenchimatoasă.

În stadiile avansate ale BCR (G4 și G5) pot apărea semne și simptome ale complicațiilor decompensării rinichiului (anemie, hipervolemie, diselectrolitemie, acidoză metabolică, anomalii ale metabolismului mineral) și ale acumulării tisulare de toxine uremice[19]. Însă și aceste simptome sunt nespecifice: astenie fizică, fatigabilitate, dispnee de efort și/sau repaus, crampe și fasciculații musculare, sughiț, prurit, sindromul picioarelor neliniștite, greață, vărsături, dureri osoase. Pot fi evidențiate semne ale bolii sistemice cauzale: artralgii, artrite, erupții cutanate (nefrită lupică, vasculite), sufluri sistolice arteriale (boală reno-vasculară aterosclerotică) etc.

Rezultă că manifestările clinice au utilitate limitată pentru diagnosticul BCR.

Investigații paraclinice

Două investigații de laborator sunt esențiale pentru depistarea BCR[1,3,4]:

- Examenul sumar al urinei (evaluare semicantitativă cu bandeletă reactivă) - pune în evidență proteinuria patologică (≥1+ sau cel puțin „urme fine"), cilindruria (expresie a precipitării proteinelor în tubii renali, ceea ce semnifică originea din rinichi a proteinuriei) și hematuria. Hematuria sugerează BCR dacă este predominant dismorfă și asociază proteinurie;
- Creatinina serică, pe baza căreia poate fi estimat FG (preferabil prin formula CKD-Epi = *Chronic Kidney Disease Epidemiology*, 2009, disponibilă la diferite adrese web, de exemplu: https://www.calculator.net/gfr-calculator.html sau https://ukidney.com/nephrology-resources/egfr-calculator).

Dacă examenul sumar al urinei decelează anomalii, trebuie completat cu determinări cantitative ale:

- proteinuriei (și/sau albuminuriei), cel mai bine din probă de urină matinală, sub forma raportului proteine/creatinină urinare (RPC, exprimat în g/g) și, respectiv, albumină/creatinină urinare (RAC, exprimat în mg/g). Poate fi folosită și dozarea din urina colectată în interval de 24 de ore (proteinuria exprimată în g/zi și albuminuria exprimată în mg/zi), deși în majoritatea cazurilor nu este necesară[4,14]. În plus, trebuie ținut cont de riscul de eroare a colectării incomplete a urinei în intervalul de timp determinat;
- sedimentului urinar cantitativ - proba Stansfeld-Webb (cuantifică numărul de hematii, leucocite și cilindri pe unitatea de volum = mmc).

Aspectul morfologic macroscopic al rinichiului trebuie evaluat imagistic, de elecție prin ecografie, care însă nu este prima investigație necesară în cazul suspiciunii de BCR (cea mai importantă analiză pentru aceasta fiind examenul sumar al urinei). Este utilă pentru diagnosticul polichistozei autozomal dominante a rinichiului, pentru depistarea obstrucției căilor urinare (eventuală nefropatie obstructivă) și pentru orientarea diagnosticului diferențial între declinul funcțional acut și cronic al rinichilor (dimensiunile mici și aspectul hiperecogen al corticalei sugerează BCR).

Alte investigații paraclinice pot fi recomandate în funcție de etiologia presupusă și de stadiul BCR (Tabelul 2).

Diagnosticul pozitiv

Deoarece manifestările clinice sunt discrete (chiar absente, deseori) și nespecifice, datele paraclinice sunt necesare pentru diagnostic. Astfel, diagnosticul pozitiv al BCR implică demonstrarea persistenței peste 3 luni a unuia dintre indicatorii de leziune structurală a rinichiului (cel mai des, albuminuria >30 mg/g sau >30 mg/zi, respectiv proteinuria >0,2g/g sau >0,3g/zi) și/sau scăderea filtratului glomerular estimat (FGe), la un nivel stabil, sub 60 ml/min.

Obișnuit, aceste anomalii de laborator sunt depistate în câteva situații clinice: întâmplător, la analize efectuate pentru diferite alte motive, ca parte a triajului activ la pacienții cu risc de a dezvolta BCR și, mai rar, în urma evaluării pentru semne și simptome sugestive de afectare a rinichiului (HTA la tineri, sindrom edematos, emisie de urini spumoase etc.). Întrucât cei mai mulți bolnavi sunt asimptomatici până în stadiile avansate (când au pierdut 80-90% din FG), depistarea activă periodică a afectării rinichiului este esențială pentru diagnosticul precoce[5]. Triajul în populația generală nu este rentabil, motiv pentru care trebuie rezervat doar categoriilor de pacienți care au factori de risc pentru BCR. De aceea, prima etapă a diagnosticului pozitiv al BCR este identificarea grupurilor „cu risc", cărora le sunt recomandate

TABELUL 2. Investigațiile paraclinice care pot fi recomandate pacienților cu BCR (modificat după Usherwood T, Lee V[20])

Investigație	Motivul efectuării	Situația clinică în care este indicată
Examenul sumar al urinei	Uzual, test de triaj	Toți bolnavii care vin la medic
Creatinina serică (cu FGe*)	Uzual, test de triaj, monitorizare	Toți bolnavii care vin la medic
Albuminurie (RAC)	Test de triaj, monitorizare	Bolnavii cu risc de BCR și cu dg. BCR
Proteinurie (RPC)	Test de confirmare, monitorizare	Bolnavii cu anomalii SU și cu dg. BCR
Sedimentul urinar cantitativ	Test de confirmare, monitorizare	Bolnavii cu anomalii SU și cu dg. BCR
Ecografie abdominală	Evaluarea etiologică, monitorizare	Suspiciune de BPADR, obstrucții
Albumina serică	Suspiciunea de sd. nefrotic, monitorizare	Proteinurie nefrotică, BCR st. G3-G5
Electroforeza proteinelor ser/ urină	Evaluarea etiologică	Sd. nefrotic, BCR cu Pu la vârsta >40 de ani
Hemogramă	Monitorizare, depistarea complicațiilor	BCR confirmată
Feritină, Saturația transferinei	Depistarea complicațiilor	BCR confirmată, cu anemie
Proteina C reactivă, VSH	Monitorizare	BCR confirmată
Acidul uric seric, ureea serică	Monitorizare	BCR confirmată
Ionograma serică (K, Na)	Depistarea complicațiilor, monitorizare	BCR st. G4-G5, suspiciune de NTI cronică
pH-ul sangvin, Bicarbonat seric	Depistarea complicațiilor, monitorizare	BCR st. G4-G5, suspiciune de NTI cronică
Calcemie, Fosfatemie	Depistarea complicațiilor, monitorizare	BCR st. G4-G5
Parathormonul seric intact	Depistarea complicațiilor, monitorizare	BCR st. G3-G5
Glicemie, HbA1c	Monitorizare	BCR asociată cu diabet zaharat
Profilul lipidic	Depistarea complicațiilor, monitorizare	BCR confirmată
Profilul imunologic[#]	Evaluare etiologică	BCR cu semne sistemice
Serologia virusuri[##]	Evaluare etiologică	BCR confirmată
Biopsia de rinichi	Evaluare etiologică	BCR cu sindrom nefrotic sau nefritic
Uree urinară	Monitorizarea aderenței la dietă	BCR st. G4-G5 cu dietă hipoproteică
Electrocardiogramă	Depistarea complicațiilor	BCR confirmată cu HTA
Radiografie lombară profil[†]	Evaluare etiologică, depistarea complicațiilor	BCR confirmată
Ecocardiografie (VCI, pericard)	Depistarea complicațiilor	BCR st. G5
Bioimpedanță	Depistarea complicațiilor	BCR st. G5

* este recomandată estimarea filtratului glomerular (FGe) pe baza creatininei serice prin ecuația CKD-Epi 2009;

[#] profilul imunologic include anticorpii antinucleari, anti-ADN dublu catenar, anti-Sm, complementul seric, factorul reumatoid, crioglobuline, anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor, anticorpii anti-membrana bazală glomerulară;

[##] antigenul HBs, anticorpii anti-virusul hepatitic C și anti-virusul imunodeficienței umane;

[†] cuantificarea calcificărilor parietale ale aortei abdominale; BCR: boală cronică de rinichi; dg.: diagnostic; RAC: raportul albumină/creatinină urinare din același eșantion de urină, preferabil matinal; RPC: raportul proteine/creatinină urinare din același eșantion de urină, preferabil matinal; SU: examen sumar al urinei; st.: stadiul; BPADR: boală polichistică autozomal dominantă a rinichiului; VSH: viteza de sedimentare a hematiilor; K: potasiu; Na: sodiu; NTI: nefropatie tubulo-interstițială cronică; HbA1c: hemoglobină glicozilată; HTA: hipertensiune arterială; VCI: vena cavă inferioară (evaluează starea de hidratare)

estimarea FG și măsurarea albuminuriei la 1-2 ani interval[21]. A doua etapă, în cazul depistării unei anomalii la testele de triaj, este confirmarea caracterului cronic, adică persistența pentru cel puțin 3 luni, la 2-3 determinări consecutive în acest interval de timp, ceea ce stabilește diagnosticul de BCR (Fig. 3).

Totodată, în acest moment, se stabilesc stadializarea (în funcție de FG estimat, Tabelul 1) și încadrarea într-una dintre clasele de risc prognostic (în funcție de FGe și albuminurie, Fig. 1).

În mod obligatoriu, odată confirmată BCR, trebuie completat diagnosticul cu stabilirea etiologiei (identificarea nefropatiei cauzale). Examenele urinei (în prima fază, examenul sumar al urinei) permit orientarea rapidă către una dintre clasele majore de boli ale rinichiului (la pacienți nou-depistați, fără tratament de reno-protecție):

- proteinuria 2+ – 4+ (>1-1,5 g/zi, respectiv RPC >1-1,5 g/g, cu predominanța albuminei), asociată cu hematurie dismorfă (cu/fără leucociturie, care este mai redusă comparativ cu hematuria) și cilindri hialini, granuloși ± eritrocitari sugerează glomerulopatie;
- proteinurie 1+ – 2+ (<1-1,5 g/zi, respectiv RPC <1-1,5 g/g, cu predominanța beta 2-microglobulinei și albumină sub 50%), asociată cu leucociturie și cilindri hialini ± leucocitari sau epiteliali sugerează nefropatie tubulo-interstițială;

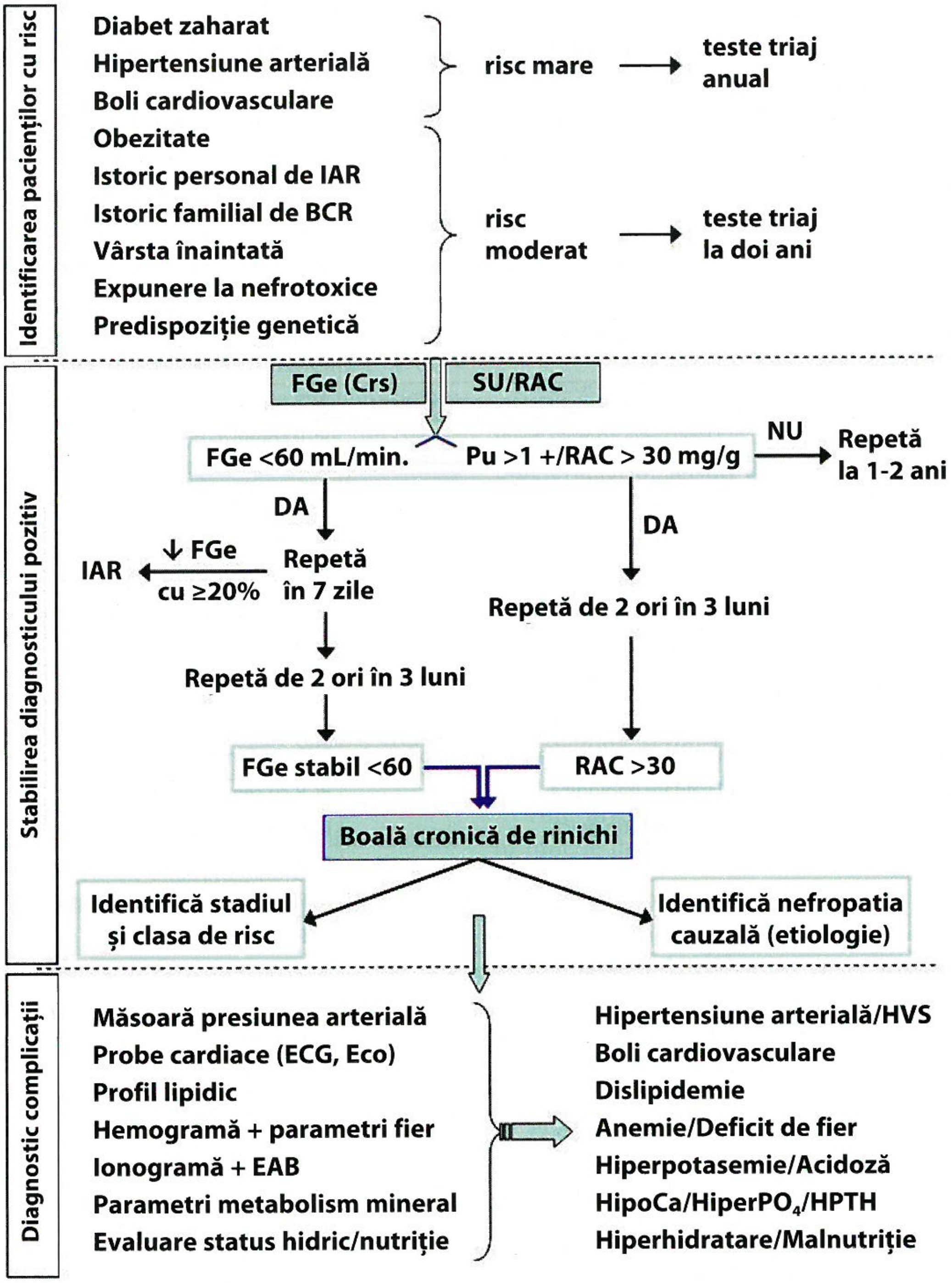

Identificarea pacienților cu risc
Diabet zaharat
Hipertensiune arterială
Boli cardiovasculare
risc mare
teste triaj anual
Obezitate
Istoric personal de IAR
Istoric familial de BCR
Vârsta înaintată
Expunere la nefrotoxice
Predispoziție genetică
risc moderat
teste triaj la doi ani
Stabilirea diagnosticului pozitiv
FGe (Crs)
SU/RAC
FGe <60 mL/min.
Pu >1 +/RAC > 30 mg/g
NU
Repetă la 1-2 ani
DA
Repetă în 7 zile
↓ FGe cu ≥20%
IAR
DA
Repetă de 2 ori în 3 luni
Repetă de 2 ori în 3 luni
FGe stabil <60
RAC >30
Boală cronică de rinichi
Identifică stadiul și clasa de risc
Identifică nefropatia cauzală (etiologie)
Diagnostic complicații
Măsoară presiunea arterială
Probe cardiace (ECG, Eco)
Profil lipidic
Hemogramă + parametri fier
Ionogramă + EAB
Parametri metabolism mineral
Evaluare status hidric/nutriție
Hipertensiune arterială/HVS
Boli cardiovasculare
Dislipidemie
Anemie/Deficit de fier
Hiperpotasemie/Acidoză
HipoCa/HiperPO$_4$/HPTH
Hiperhidratare/Malnutriție

FIGURA 3. Etapele diagnosticului pozitiv al bolii cronice de rinichi.
IAR, injurie acută a rinichiului; BCR, boală cronică de rinichi; FGe, filtratul glomerular estimat; Crs, creatinina serică; SU, examenul sumar al urinei; Pu, proteinurie; RAC, raportul albumină/creatinină urinare; ECG, electrocardiogramă; Eco, ecografie; EAB, echilibrul acido-bazic; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; HipoCa, hipocalcemie; HiperPO4, hiperfosfatemie; HPTH, hiperparatiroidism secundar.

- proteinurie absentă sau 1+ (albuminurie 30-300 mg/zi sau RPC <0,5 g/g) asociată cu sediment urinar minim modificat, inactiv (cilindri hialini, fără hematurie și leucociturie) sugerează nefropatie vasculară.

În cele din urmă, trebuie identificate eventualele complicații asociate declinului funcțional al rinichilor și trebuie evaluat riscul cardiovascular.

Diagnosticul diferențial

Nu orice situație în care sunt identificate anomalii ale examenului sumar al urinei sau scăderea FG estimat poate fi încadrată drept BCR. Trebuie excluse[1,3-4]:

- Proteinuria care apare în situații fiziologice (de efort, ortostatică) sau în variate patologii extrarenale (stări febrile, insuficiență cardiacă globală decompensată, infecții urinare etc.), pentru care pledează contextul clinic al pacientului și caracterul pasager, tranzitoriu al proteinuriei;
- Cauzele urologice de hematurie (litiază, tumori, infecții ale căilor urinare), situații în care aspectul hematiilor din sedimentul urinar este izomorf. Hematuria izolată, fără proteinurie, este în

principal de cauză urologică. De asemenea, hematuria cu cheaguri sugerează o cauză urologică (mai ales, tumori uroteliale);

- Hematuria din supradozarea anticoagulantelor (aspect izomorf, absența proteinuriei notabile);
- Anomalii ale sedimentului urinar (hematurie, leucociturie) de contaminare în afecțiuni genitale la femei;
- Injuria acută a rinichiului în care scăderea FG este bruscă (zile), deseori asociată cu oligurie, în context etiologic sugestiv, iar dimensiunile rinichilor sunt normale sau chiar ușor crescute (ecografic);
- Creșterea extrarenală a creatininei serice prin interferența metabolismului său cu unele medicamente (salicilați, trimetoprim, cimetidină, amantadină, suplimente cu creatină, pirimetamină, anabolizanți, corticosteroizi), după efort fizic intens, în mixedem, în caz de deshidratare, în miopatii;
- Chisturile simple ale rinichiului (dobândite, fără impact asupra funcției rinichilor).

Analiza contextului clinic al fiecărui pacient, istoricul său medical (mai ales, valori precedente ale creatininei serice și proteinuriei), coroborarea examenului sumar al urinei cu examinarea microscopică a sedimentului urinar și cu determinarea cantitativă a proteinuriei (albuminuriei), aprecierea aspectului morfologic al rinichilor (ecografic) și, mai ales repetarea analizelor de două-trei ori în interval de 3 luni, permit diferențierea.

Consultul urologic, și nu cel nefrologic, este indicat în caz de tumori renale, hematurie izolată, hipertrofie de prostată, obstrucții urinare, calculi obstructivi și simptomatici[14].

Tratament

Tratamentul profilactic (**profilaxia primară**) constă în recunoașterea și controlul adecvat al patologiilor cu risc de a evolua către afectarea rinichiului cu BCR. Deoarece aproape două treimi dintre cazurile de BCR sunt datorate diabetului zaharat și bolilor cardiovasculare, mai ales HTA, principalele măsuri de prevenire a instalării nefropatiilor secundare acestor afecțiuni sunt menținerea metabolismului glucidic în parametri optimi (hemoglobina glicozilată sub 7%) și normalizarea presiunii arteriale (sub 140/80 mm Hg). De asemenea, un rol profilactic îl au controlul greutății corporale (pentru indicele de masă corporală sub 25 kg/m^2), evitarea expunerii la nefrotoxice din mediu, profesionale și farmacologice, stilul de viață activ (cu exerciții fizice regulate) și renunțarea la fumat.

Tratamentul BCR constituite are drept obiective[3,20]:

1) Încetinirea sau stoparea progresiei declinului funcțional al rinichiului (**profilaxia secundară**);
2) Rreducerea riscului cardiovascular;
3) Prevenirea și ameliorarea complicațiilor asociate (**profilaxia terțiară**).

Deoarece majoritatea pacienților cu BCR au multiple comorbidități, tratamentul trebuie individualizat, adaptat vârstei, nivelului FGe și al proteinuriei și patologiilor concomitente. Utilizarea unor „ținte" terapeutice și a unor recomandări de ghid universale nu este aplicabilă întotdeauna și poate fi dăunătoare[14].

Tratamentul include *modificări ale stilului de viață*, care sunt utile atât pentru ameliorarea controlului unor factori de progresie a BCR, (precum HTA și proteinuria), cât și pentru diminuarea riscului cardiovascular[3,5,14,22,23,24]:

- Dieta hiposodată (sub 6 g de sare/zi, adică sub 2,4 g de sodiu/zi) este recomandată aproape tuturor pacienților cu BCR, cu excepția celor care au nefropatii tubulo-interstițiale cu pierdere de sare;
- Dieta hipoproteică moderată (0,6-0,8 g de proteine de origine animală/kg corp zilnic) este recomandată în stadiile avansate (G4-G5), în timp ce la un filtrat glomerular peste 30 ml/min. este preferată recomandarea de evitare a abuzului de proteine animale. O dietă sever hipoproteică (0,3 g/kg zilnic, predominant de origine vegetală) poate fi indicată în cazuri selecționate de bolnavi cu filtrat glomerular sub 20-25 ml/min., dar numai în asociere cu suplimentarea aminoacizilor esențiali (cetoanalogi ai acestora) pentru a evita malnutriția;
- Restricția alimentelor bogate în potasiu este rezervată cazurilor de BCR avansată, în care există tendință la hiperpotasemie. Trebuie acordată atenție suplimentelor de potasiu (precum sarea medicinală, fără sodiu), care sunt interzise pacienților cu BCR;
- Restricția dietetică de fosfat este indicată pacienților cu BCR avansată, care au hiperfosfatemie. Este dificil de introdus, deoarece alimentele bogate în fosfat sunt cele care au și proteine, astfel că restricția prea severă induce risc de malnutriție. Însă, trebuie excluse alimentele procesate și conservate deoarece sunt sursă bogată de fosfat;
- Aportul de lichide trebuie condus după senzația de sete. Nu este recomandată hidratarea excesivă (cu excepția polichistozei autozomal dominante a rinichiului în stadiile cu funcție renală normală sau ușor redusă) deoarece favorizează hiperhidratarea, mai ales în stadiile avansate, când rinichiul are capacitate limitată de eliminare a apei;
- Regimul de viață activ, cu cel puțin 30 de minute de exercițiu fizic moderat (mers pe jos, înot, alergat sau ciclism în ritm lent, volei, baschet, activități casnice precum grădinărit etc.) de 5 ori pe săptămână la pacienții cu BCR clasă de risc mic și mediu; la cei

cu clasă de risc mare și foarte mare, este menținută recomandarea de activitate fizică, însă cu adaptare la toleranța individuală și la comorbidități;

- Stoparea fumatului;
- Normalizarea greutății corporale.

Dieta de tip mediteranean (care limitează alimentele procesate) sau de tip DASH (*Dietary Approaches to Stopping Hypertension*, ce reduce aportul de grăsimi animale, zaharuri și sare) include majoritatea recomandărilor de mai sus, astfel că poate fi recomandată pacienților cu BCR cel puțin în stadiile G1-G3. La valori mai mici ale filtratului glomerular, dietele bogate în fructe și legume crude precum cele menționate, au riscul de a favoriza hiperpotasemia, care trebuie monitorizată în cazul recomandării uneia dintre aceste diete.

A doua componentă esențială a tratamentului constă în *intervenții farmacologice* care contribuie la încetinirea progresiei BCR, diminuarea riscului cardiovascular și ameliorarea complicațiilor asociate BCR (Tabelul 3). Principalele obiective terapeutice pentru încetinirea progresiei BCR sunt[3,4,22]:

- Reducerea presiunii arteriale sub 130/80 mm Hg (individualizat în funcție de vârstă și boli asociate, valori sub 140/90 mm Hg fiind recomandate pacienților cu ateroscleroză avansată pentru a evita hipoperfuzia organelor interne, iar valori sub 120/80 mm Hg fiind recomandate tinerilor cu diabet zaharat sau cu nefropatii proteinurice cu sindrom nefrotic, dacă nu există risc de hipotensiune arterială);
- Reducerea proteinuriei sub 0,5 g/g creatinină urinară (0,5 g/zi);
- Stabilizarea FG (declin sub 2 ml/min. anual).

În plus, pentru limitarea riscului cardiovascular este indicată combaterea dislipidemiei prin tratament cu statine ± ezetimib. Administrarea este recomandată tuturor pacienților cu BCR în vârstă de peste 50 de ani, iar ghidurile nu recomandă ajustarea tratamentului funcție de nivelul LDL-colesterol, deși este preferată reducerea acestuia sub 70-100 mg/dl, cu peste 50% față de valoarea inițială[22,25].

Tratamentul de substituție a funcțiilor rinichiului prin dializă poate fi necesar la pacienții cu FG estimat sub 10 ml/min., dacă există dezechilibre potențial letale (acidoză metabolică, hiperpotasemie, hiperhidratare) care nu răspund la tratamentul medicamentos și dietetic corect sau dacă apare visceralizarea sindromului uremic (leziuni de organ induse de retenția toxinelor uremice: pericardită, plămân uremic, complicații neurologice)[22,26]. Transplantul de rinichi poate fi indicat înaintea dializei (preemptiv) la bolnavii tineri, cu speranță de viață bună, care au BCR cu FG sub 15-20 ml/min.

Evoluție. Complicații

BCR are de obicei evoluție progresivă către declinul treptat al funcțiilor rinichilor, însă ritmul de degradare este variabil, în funcție de etiologie și de diverși factori de prognostic nefavorabil, dintre care proteinuria și presiunea arterială necontrolate sunt cei mai importanți (vezi *Prognosticul și monitorizarea bolii*). Fiziologic, pe măsura avansării în vârstă, după 40 de ani se instalează reducerea FG în medie cu 1 ml/min. anual (10 ml/min. cu fiecare deceniu). În BCR, declinul anual variază de la 2-4 ml/min. în nefropatiile cu evoluție lentă (nefropatie membranoasă, glomerulonefrită cu depozite mezangiale de IgA, nefropatie din boala reno-vasculară aterosclerotică), până la 7-14 ml/min. în cele cu evoluție rapidă (nefropatie diabetică, glomerulonefrite membrano-proliferative, glomeruloscleroză focală și segmentară primitivă). Intervențiile terapeutice pot încetini progresia BCR.

Aprecierea progresiei BCR necesită determinări multiple ale FGe și un interval de timp de monitorizare mai mare de 12 luni. Nu trebuie apreciată pe o singură valoare a analizelor. Progresia declinului funcțional în BCR este considerată trecerea într-un stadiu G mai avansat, concomitent cu scăderea cu ≥25% a FGe față de nivelul anterior. Progresia este accelerată dacă FGe scade cu >5 ml/min. într-un an[4]. Regresia BCR este, de asemenea, posibilă și a fost observată la pacienții cu glomerulopatii sub tratament imunosupresor sau după corectarea unor factori favorizanți ai progresiei. Într-un studiu populațional, probabilitatea regresiei a fost similară cu cea de progresie în toate stadiile BCR, iar la vârstnicii peste 65 de ani, decesul și regresia BCR au fost mai probabile decât progresia[27].

Pacienții cu BCR stadiile G3-G5 au risc mare de a dezvolta injurie acută a rinichiului (IAR, diagnosticată prin instalarea bruscă, în zile, a oliguriei sau creșterea creatininei serice de 1,5 ori față de valoarea anterioară), declanșată de agenți nefrotoxici, deshidratare cu hipovolemie și hipotensiune arterială, boli acute intercurente sau acutizări ale bolilor cronice asociate[4,5]. Prevenirea IAR are importanță pentru evoluția BCR, deoarece fiecare episod adaugă leziuni structurale ale rinichiului, iar recuperarea funcțională poate fi incompletă, favorizând progresia accelerată a BCR. O măsură de prevenire este oprirea temporară (zile) a unor medicamente ce reduc FG în situații de deshidratare sau expunere la nefrotoxice (febră, diaree, vărsături, administrare de agenți de contrast, operații): antagoniștii sistemului renină-angiotensină-aldosteron, inhibitorii cotransportorului de sodiu-glucoză, diuretice, metformin, sulfonilureice[5]. De asemenea, trebuie evitată asocierea antiinflamatoarelor nesteroidiene cu antagoniști ai SRAA.

TABELUL 3. Clasele de medicamente utilizate în tratamentul bolii cronice de rinichi

Medicament	Acțiune/Indicație	Comentarii
Tratament specific nefropatiei cauzale		
Imunosupresoare (corticoizi, ag. citotoxici, CNI, Ac. monoclonali)	Stoparea procesului patogenic în boli imunologice (deseori, GP primare)	Scheme terapeutice diferite, în funcție de boală Administrare pe durată limitată Risc de infecții, hepatotoxicitate, depresia MO
Tolvaptan	BPADR (cazuri selecționate)	↓ ritmul de declin al FG; hepatotoxicitate
Antihipertensive	Controlul presiunii arteriale	IECA/sartan + diuretic ± alte clase
Antidiabetice	Controlul metab. glucidic (pentru HbA1c <7-8%)	De evitat sulfonilureice – risc de hipoglicemie Metformină – acidoză lactică la FG <30 ml/min.
Tratament nespecific de renoprotecție		
IECA *Sartani*	↓ proteinuria (independent PA) ↓ ritmul de declin al FG Beneficiu dovedit în nefropatii proteinurice (cu sau fără DZ)	Prima linie de renoprotecție în orice stadiu al BCR Risc de IAR și hiperpotasemie Necesită monitorizarea FG și a potasemiei De evitat asocierea IECA + sartan
Inhibitori ai SGLT2 (gliflozine)	↓ ritmul de declin al FG ↓ riscul cardiovascular	Prima linie de renoprotecție în BCR cu FG >20 ml/min., cu DZ sau GP proteinurice Risc de deshidratare (evită asocierea cu diuretice)
Spironolactonă *Eplerenonă*	↓ proteinuria	CI la FG <30 ml/min. – risc de hiperpotasemie Doză redusă (≤25 mg spironolactonă)
Finerenonă (Ans-MR)	Antiinflamator, antifibrotic	Beneficiu CV și renal la bolnavii cu DZ tip 2
Inhibitor de renină (aliskiren)	↓ proteinuria	↑ risc renal și CV – contraindicat la diabetici
Tratamentul complicațiilor		
Diuretice (tiazidice/tiazidic-*like*, de ansă)	↑ eliminarea sodiului/↓ volemia Efect antihipertensiv Corecția hiperhidratării	A doua linie de tratament antihipertensiv Tiazidicele sunt preferate la FG >30 ml/min. Furosemidă – la FG <30 ml/min. și în acut, în doze mari (80-500 mg/zi)
Alcalinizante	Combat acidoza metabolică	Bicarbonat sodiu, amestecuri de citrați, veverimer
Chelatori de fosfați	↓ absorbția intestinală a PO_4	Săruri de calciu ± Mg, sevelamer, săruri de fier
Chelatori de potasiu	↓ absorbția intestinală potasiu	Polistiren de sodiu, patiromer, zirconiu ciclosilicat
ASE	↑ eritropoieza (tratamentul anemiei prin deficit de EPO)	Indicați doar la Hb persistent sub 10 g/dl, după excluderea altor cauze și corectarea carenței de fier Pentru a menține între Hb între 10,5 și 11,5 g/dl
Preparate de fier	Asigură fier pentru eritropoieză La feritinemie <100 ng/ml sau saturația transferinei <20%	Absorbție digestivă ↓ – preferată calea i.v. Deseori, prima linie de tratament în anemia din BCR CI în infecții active și la feritinemie >500 ng/ml
ARVD	↑ calciul/vitamina D, ↓ PTH	Preparatele native (colecalciferol) – prima linie Risc de hipercalcemie/hiperfosfatemie
Tratament de reducere a riscului cardiovascular		
Statine *Ezetimib*	Controlul dislipidemiei ↓ riscul cardiovascular	Pentru LDL-colesterol sub 70 (100) mg/dl Nu necesită monitorizarea statusului lipidic
Antihipertensive	Pentru a ↓ PA <130/80 mm Hg (dependent de situația clinică)	IECA/sartani – prima linie în BCR cu proteinurie
Antidiabetice	Pentru a menține HbA1c <7%	Valori mai mari – acceptate la bolnavii fragili

ag., agenți, CNI, inhibitori de calcineurină; Ac., anticorpi; GP, glomerulopatii; MO, măduvă osoasă hematogenă; BPADR, boală polichistică autozomal dominantă a rinichiului; FG, filtrat glomerular; IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; HbA1c, hemoglobină glicozilată; PA, presiune arterială; BCR, boală cronică de rinichi; IAR, injurie acută a rinichiului; DZ, diabet zaharat; SGLT2m co-transportor de sodiu-glucoză; CI, contraindicație; Ans-MR, antagoniști nesteroidieni ai receptorilor de mineralocorticoizi; CV, cardiovascular; PO_4, fosfat; Mg, magneziu; ASE, agenți stimulatori ai eritropoiezei; EPO, eritropoietină; Hb, hemoglobină; i.v., intravenoasă; ARVD, activatori ai receptorilor vitaminei D; PTH, parathormon; ↓, scade; ↑, crește.

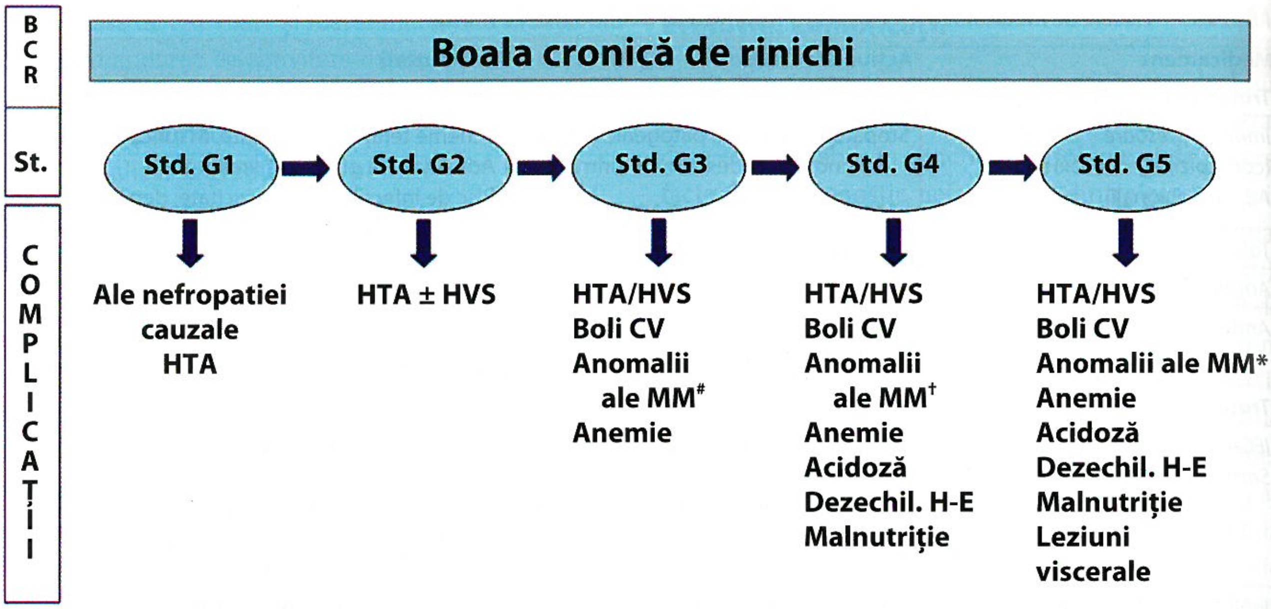


FIGURA 4. Complicații asociate bolii cronice de rinichi (după ***KDIGO, 2013[4]).
St., stadiul; HTA, hipertensiune arterială; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; CV, cardiovasculare;
MM, metabolismului mineral; Dezechil., dezechilibre; H-E, hidro-electrolitice (hiperpotasemie, hiperhidratare);
[#] deficit al vitaminei D, hiperparatiroidism; [†] se adaugă hiperfosfatemie; * se adaugă hipocalcemie.

Persistența scăderii FG și a proteinuriei este urmată de instalarea treptată (Fig. 4) a unor complicații multisistemice (Tabelul 4), induse de retenția unor produși de metabolism, săruri, ioni, substanțe organice sau anorganice și/sau de alterarea sintezei ori a activării unor substanțe cu rol hormonal, din cauza pierderii funcțiilor rinichiului[3,4,22].

Aceste complicații contribuie la creșterea morbidității și mortalității pacienților cu BCR, precum și la alterarea calității vieții acestora. Un loc central îl ocupă bolile cardiovasculare (inclusiv HTA), care sunt principala cauză de morbiditate și mortalitate[28]. Riscul cardiovascular este de 2-8 ori mai mare la pacienții cu BCR decât la populația generală (mai evident la vârste tinere) și crește exponențial cu scăderea FG. Mortalitatea pacienților cu BCR a fost de peste 30 de ori mai mare decât cea a populației generale de aceeași vârstă, în primul rând ($\approx$40%) de cauză cardiovasculară, prin accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, moarte subită și ischemie miocardică. Excesul de risc cardiovascular poate fi explicat prin asocierea factorilor contributori tradiționali (HTA, diabet zaharat, obezitate, vârstă, fumat, dislipidemie) cu factorii de risc specifici BCR: supraîncărcare volemică, anemie, anomalii fosfo-calcice, inflamație cronică, stres oxidativ, hiperhomocisteinemie, albuminurie, factori protrombotici[29]. De altfel, la pacienții cu BCR, indiferent de etiologie, riscul de deces cardiovascular este mai mare decât riscul inițierii dializei[30].

Retenția toxinelor uremice, în stadiile avansate ale BCR, poate declanșa complicații cu patogenie complexă, mai puțin cunoscută, dar care contribuie la scăderea calității vieții: prurit, anorexie, fatigabilitate, malnutriție protein-calorică, sarcopenie, pierdere ponderală, disfuncție sexuală, tulburări de somn, parestezii periferice, sindromul „picioarelor neliniștite"[29]. De asemenea, intoxicația uremică poate contribui la leziuni și disfuncții viscerale, precum pericardită uremică, plămân uremic, encefalopatie cu convulsii și dezorientare, gastro-enteropatie cu greață, vărsături, sângerări digestive. Toate aceste manifestări sunt încadrate în sintagma *sindrom uremic*, care apare doar în stadiile foarte avansate de decompensare a rinichiului și nu la toți pacienții. Odată cu disponibilitatea tot mai largă a metodelor de substituție a funcțiilor rinichiului prin dializă din ultimele decenii, sindromul uremic este din ce în ce mai rar observat.

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul BCR depinde, în principal, de nefropatia primară. În plus, alți factori contribuie la prognosticul nefavorabil (evoluția către decompensarea rinichiului):

- proteinuria persistentă >1 g/g creatinină urinară;
- presiunea arterială necontrolată;
- nivelul funcției rinichiului (FGe) la luarea în evidență;
- acutizarea unei patologii cronice coexistente (diabet zaharat, insuficiență cardiacă);
- afecțiunile intercurente, precum infecții, obstrucții ale căilor urinare, dezechilibre hidro-electrolitice (stări febrile, vărsături);
- episoade supraadăugate de injurie acută a rinichiului;
- intervențiile chirurgicale și investigațiile paraclinice care predispun la deshidratare sau la expunerea la

TABELUL 4. Principalele complicații asociate declinului funcțional renal în boala cronică de rinichi

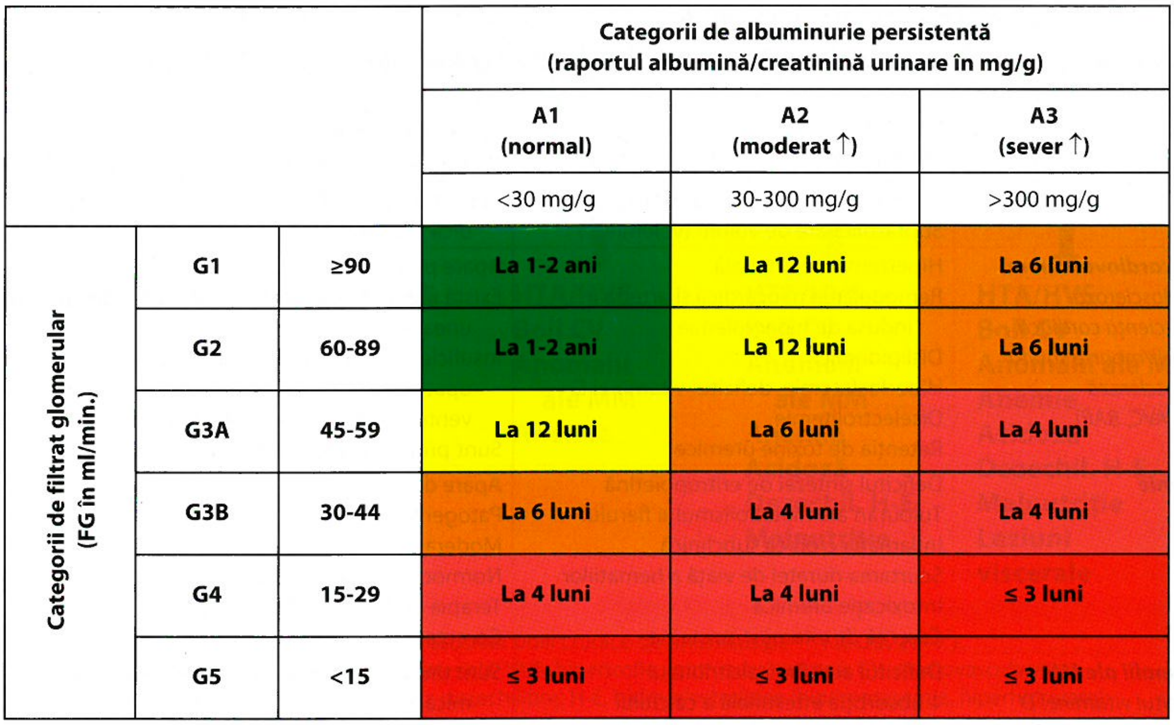
Complicație	Mecanism	Caracteristici
Hipertensiune arterială	Retenția de sodiu și apă – hipervolemie Activarea sistemului RAA	Sistolo-diastolică, de obicei, non-*dipper* Apare din stadiul G1 Contribuie la progresia BCR și la riscul CV
HVS	Suprasolicitare de presiune (HTA) Suprasolicitare de volum (volemie ↑)	Contribuie la insuficiența cardiacă, ischemia miocardică și aritmii
Boli cardiovasculare *Arterioscleroză* *Insuficiență cardiacă* *Aritmii/moarte subită* *Ateroscleroză* *(BCI, AVC, BAP)*	Hipertensiune arterială Remodelarea miocardică și arterială indusă de hipervolemie Dislipidemie Hiperfosfatemie, deficitul vitaminei D Diselectrolitemie Retenția de toxine uremice	Apare precoce, încă din stadiul G2-G3 Există rigiditate arterială (calcificarea mediei) cu presiunea pulsului ↑ Insuficiența cardiacă și aritmiile (din cauza cardiomiopatiei și anomaliilor electrolitice) sunt mai frecvente decât ischemia miocardică Sunt principala cauză de deces
Anemie	Deficitul sintezei de eritropoietină Tulburări ale metabolismului fierului Inflamația cronică subclinică Scurtarea duratei de viață a hematiilor Intoxicație uremică Carență de vitamine/proteine	Apare din stadiul G3 Patogenie multifactorială Moderată (>7 g/dl), proporțională cu FG Normocromă, normocitară, hiporegenerativă Terapia cu ASE nu este prima opțiune Corectarea statusului fierului este necesară
Anomalii ale MM *Deficitul vitaminei D* *Hiperparatiroidism* *Hiperfosfatemie* *Hipocalcemie* *Boală osoasă renală* *Calcificări vasculare*	Deficitul activării calcitriolului ↓ absorbția intestinală a calciului ↓ eliminarea renală de fosfați (↓ FG) Activarea osteoclastelor ↑ produsul fosfo-calcic, cu depunere în țesuturi	Sunt un sindrom cu afectare multisistemică: biochimică, osoasă și cardiovasculară Apar din stadiul G2 (↑FGF23, ↑ PTH și ↓ vitamina D) Hiperfosfatemia și hipocalcemia apar tardiv Contribuie la arterioscleroză și cardiomiopatie Risc ↑ de fracturi osoase
Acidoză metabolică	↓ amoniogeneza – ↓ eliminarea renală de acizi	Apare tardiv, la FG <20-25 ml/min. Gaura anionică ↑ (retenție de fosfați) Influențată de dietă Contribuie la progresia BCR, riscul CV, boala osoasă renală, malnutriție, hiperK^+
Hiperpotasemie	↓ eliminarea renală (↓ FG)	Apare tardiv, la FG <15-20 ml/min. Este favorizată de medicamente și dietă Risc CV (aritmii)
Hiperhidratare	Retenția de sodiu la nivel renal din cauza insuficienței funcțiilor tubilor, cu retenția consecutivă de apă	Posibilă în toate stadiile BCR Prezentă la 80% din bolnavi în stadiul G5 Induce HTA, edeme, insuficiență cardiacă Necesită dietă hiposodată + diuretice în doză adaptată reducerii FG
Malnutriție	Intoxicație uremică Accentuarea catabolismului proteic Restricții dietetice	Apare în stadii avansate ale BCR Pierderea masei musculare ↑ riscul de infecții și deces Indicație majoră de inițiere a dializei

RAA, renină-angiotensină-aldosteron; BCR, boală cronică de rinichi; CV, cardiovascular; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; HTA, hipertensiune arterială; BCI, boală cardiacă ischemică; AVC, accident vascular cerebral; BAP, boală arterială periferică; FG, filtrat glomerular; ASE, agenți stimulatori ai eritropoiezei; FGF23, factorul de creștere fibroblastică 23; PTH, parathormon; hiperK^+, hiperpotasemie; ↑, crește; ↓, scade.

agenți nefrotoxici (colonoscopie, tomografie computerizată, rezonanță magnetică);

- abuzul de medicamente, îndeosebi cu potențial nefrotoxic (inhibitori ai pompei de protoni, antiinflamatoare nesteroidiene, diuretice, antagoniști ai SRAA);
- dietele excesive (prea restrictive sau unilaterale) și autoadministrarea de suplimente alimentare și preparate naturiste.

Aprecierea prognosticului BCR este realizată pe baza clasificării în clase de risc, în funcție de nivelul FG și al albuminuriei (Fig. 1). De asemenea, pentru bolnavii cu FGe sub 60 ml/min. a fost validat un scor care prezice riscul de inițiere a terapiei de substituție a funcțiilor rinichiului la 2 și 5 ani (*Kidney Failure Risk Equation* – KFRE, disponibilă la https://kidneyfailurerisk.com). O valoare peste 15% la 5 ani indică risc mare de progresie[31]. Riscul cardiovascular poate fi evaluat prin modelele de predicție specifice (scorul de risc Framingham, evaluarea sistemică a riscului coronarian – SCORE etc.), care estimează procentual riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare fatale



			Categorii de albuminurie persistentă (raportul albumină/creatinină urinare în mg/g)		
			A1 (normal)	A2 (moderat ↑)	A3 (sever ↑)
			<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Categorii de filtrat glomerular (FG în ml/min.)	G1	≥90	La 1-2 ani	La 12 luni	La 6 luni
	G2	60-89	La 1-2 ani	La 12 luni	La 6 luni
	G3A	45-59	La 12 luni	La 6 luni	La 4 luni
	G3B	30-44	La 6 luni	La 4 luni	La 4 luni
	G4	15-29	La 4 luni	La 4 luni	≤ 3 luni
	G5	<15	≤ 3 luni	≤ 3 luni	≤ 3 luni

FIGURA 5. Frecvența monitorizării bolii cronice de rinichi (după ***KDIGO, 2013[4]).
↑, crescută.

și non-fatale la 10 ani, în funcție de factorii de risc tradiționali[32].

Monitorizarea pacienților cu BCR trebuie efectuată cu o frecvență care depinde de stadiul bolii și clasa de risc (Fig. 5)[4,22]. În stadiile avansate și în prezența tratamentelor active pentru unele dintre complicații (agenți stimulatori ai eritropoiezei, activatori ai receptorilor vitaminei D), intervalul dintre vizite este de 4-6 săptămâni.

În BCR stadiile G1-G3a fără proteinurie marcată, monitorizarea poate fi efectuată de către medicul de familie, în timp ce pacienții cu stadii mai avansate sau cu proteinurie nefrotică necesită urmărire de specialitate nefrologică[3,5,14,22]. Trebuie măsurate întotdeauna presiunea arterială, greutatea corporală, complianța la recomandările dietetice și medicamentoase, proteinuria/albuminuria (RPC/RAC), FG estimat pe baza creatininei serice, instalarea unor complicații asociate reducerii funcțiilor rinichiului. În stadiile G4 și G5, monitorizarea include și parametrii specifici complicațiilor potențiale.

DE REȚINUT

- Boala cronică de rinichi (BCR) include toate nefropatiile primitive sau secundare cu evoluție cronică și cu potențial de a induce decompensarea rinichiului, cu necesitatea dializei.
- BCR este diagnosticată dacă indicatorii de leziuni structurale ale rinichilor (albuminuria/creatinina urinară >30 mg/g ± hematurie dismorfă + cilindrurie) și/sau insuficiența renală (FG estimat <60 ml/min.) persistă mai mult de trei luni (sunt necesare 2-3 determinări). BCR este un sindrom, astfel că diagnosticul pozitiv nu este complet fără identificarea cauzei (nefropatia de bază). BCR nu trebuie confundată cu insuficiența renală cronică.
- BCR evoluează adesea asimptomatic, motiv pentru care este indicată depistarea activă la populațiile cu risc: diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, prin măsurarea anuală a creatininei serice (pentru estimarea FG) și a albuminuriei.
- BCR are evoluție progresivă către declinul funcțiilor rinichilor, dar ritmul de degradare variază în funcție de nefropatia cauzală și de factorii de agravare, precum proteinuria persitentă >1 g/g, hipertensiunea arterială necontrolată și agresiunile intercurente asupra rinichiului (stări de deshidratare, efect nefrotoxic al medicamentelor și al substanțelor de contrast). Pe baza FG estimat și a albuminuriei sunt definite clasele de risc prognostic ale BCR.
- Progresia BCR poate fi încetinită sau chiar stopată prin intervenții terapeutice. Acestea includ modificarea stilului de viață (dietă hiposodată, activitate fizică regulată, stoparea fumatului, normalizarea

greutății corporale), prevenirea episoadelor supraadăugate de injurie acută a rinichiului, tratament specific al nefropatiei cauzale (dacă este posibil), controlul presiunii arteriale și reducerea proteinuriei. Principalele metode farmacologice de renoprotecție sunt antagoniștii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale receptorilor angiotensinei II și, mai rar, antialdosteronice și inhibitori ai reninei) și inhibitorii cotransportorului de 2 sodiu-glucoză.

- Cele mai importante complicații asociate reducerii filtratului glomerular și albuminuriei sunt bolile cardiovasculare. Pacienții cu BCR au risc mai mare de a deceda din cauze cardiovasculare decât de a ajunge la terapia de substituție a funcțiilor rinichilor, astfel că sunt încadrați în grupul cu risc cardiovascular foarte mare.
- Strategia de reducere a riscului cardiovascular în BCR include adoptarea stilului de viață sănătos, controlul optim al presiunii arteriale și administrarea de statine.
- Alte complicații ale BCR sunt anomaliile metabolismului mineral (hiperfosfatemie, hipocalcemie, hiperparatiroidism secundar, boala osoasă renală, calcificări vasculare), deficitul de vitamina D, deficitul de fier, anemie, hiperpotasemie, hiperhidratare, malnutriție.
- Inițierea dializei este indicată în funcție de existența unor complicații cu risc vital care nu răspund la tratamentul medicamentos, și nu în funcție de valoarea creatininei serice (FGe).

Bibliografie

1. ***K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2, suppl 1):S1-S246.
2. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM et al. Nomenclature for kidney function and disease: Report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020;97:1117-1129.
3. Căpușă C. Boala cronică de rinichi în Nefrologia în practica medicului de familie, sub red. Căpușă C, Ed. Medicală, București, 2022:422-489.
4. ***Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):1-150.
5. ***Primary Care Education Advisory Committee. Chronic kidney disease (CKD) management in primary care, ediția a 4-a, *Kidney Health Australia*, Melbourne, 2020:1-90, disponibil la https://kidney.org.au/uploads/resources/chronic-kidney-disease-management-in-primary-care-4th-edition-handbook_2020-07-16-064708.pdf
6. ***GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733.
7. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease (Comment). *Lancet* 2020;395(10225):662-663.
8. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022;12:7-11.
9. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0158765.
10. Moța E, Popa SG, Moța M et al. Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio-metabolic risk factors in the adult Romanian population: the PREDATORR study. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(11):1831-1838.
11. Santos-Araújo C, Mendonça L, Carvalho DS, et al. Twenty years of real-world data to estimate chronic kidney disease prevalence and staging in an unselected population. *Clin Kidney J.* 2023;16(1):111-124.
12. ***Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease (CKD) surveillance system: 2021. Disponibil online la https://nccd.cdc.gov/ckd/detail.aspx?Qnum=Q372
13. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;20:100438
14. ***BCGuidelines.ca: Chronic Kidney Disease in Adults – Identification, Evaluation and Management, 2019. Disponibil la https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/ckd-full-guideline.pdf
15. Schnapper WH. The tubulointerstitial pathophysiology of progressive kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(2):107-116.
16. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(11):2974-2984.
17. Agarwal A, Nath KA. Pathophysiology of chronic kidney disease progression: Organ and cellular considerations în Chronic renal disease (ed. a II-a) sub red. Kimmel PL, Rosenberg ME, Academic Press Elsevier, London, 2020:263-278.

18. Alshahrani S. Renin-angiotensin-aldosterone pathway modulators in chronic kidney disease: A comparative review. *Front Pharmacol.* 2023;14:1101068.
19. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021;398:786-802.
20. Usherwood T, Lee V. Advances in chronic kidney disease pathophysiology and management. *Aust J Gen Pract.* 2021;50(4):188-192.
21. Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99(1):34-47.
22. Mircescu G. Boala cronică de rinichi. În Compendiu de specialități medico-chirurgicale, sub red. Stoica V, Scripcariu V, Ed. Medicală, București, 2016:473-514.
23. Kramer H. Diet and chronic kidney disease. *Adv. Nutr.* 2019;10:S367-S379.
24. Baker LA, March DS, Wilkinson TJ, et al. Clinical practice guideline: exercise and lifestyle in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):75.
25. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-1309.
26. Cooper BA, Branley P, Bulfonefor L, et al. for the IDEAL study group. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *New Engl J Med.* 2010;363(7):609-619.
27. Liu P, Quinn RR, Lam NN, et al. Progression and regression of chronic kidney disease by age among adults in a population-based cohort in Alberta, Canada. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2112828.
28. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Complications of chronic kidney disease: Current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl.* 2017;7:122-129.
29. Shastri S, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: Core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):399-417.
30. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: Pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation.* 2021;143(11):1157-1172
31. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA. 2011*;305(15):1553-1559.
32. Khanji MZ, Bicalho VV, van Waardhuizen CN, et al. Cardiovascular risk assessment: A systematic review of guidelines. *Ann Intern Med.* 2016;165(10):713-722.

PARTEA a 4-a

Patologia digestivă

CAPITOLUL 33 **Boala de reflux gastro-esofagian. Esofagitele** 579

Boala de reflux gastro-esofagian 579
Matei Alexandru Cozma, Camelia Cristina Diaconu

Esofagitele 579
Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu

CAPITOLUL 34 **Boala ulceroasă. Gastritele** 601

Boala ulceroasă 601
Raluca Simona Costache, Bogdan Eugen Gheorghe

Gastritele 612
Anca Elena Negovan

CAPITOLUL 35 **Tulburările funcționale digestive** 621
Petruța Violeta Filip, Corina Silvia Pop

Dispepsia funcțională 622
Sindromul de intestin iritabil (SII) 624
Durerea toracică funcțională 626

CAPITOLUL 36 **Cancerul gastric** 628
Anca Elena Negovan, Sabrina-Nicoleta Munteanu

CAPITOLUL 37 **Bolile inflamatorii intestinale** 634
Vlad Alexandru Ionescu, Gina Gheorghe, Camelia Cristina Diaconu

CAPITOLUL 38 **Cancerul colorectal** 647
Călin Remus Cipăian, Adelaida Simina Solomon, Mădălina Coșer

CAPITOLUL 39 **Hepatitele cronice** 665
Petruța Violeta Filip, Corina Silvia Pop

Hepatita cronică cu VHB 666
Hepatita cronică cu VHC 667
Hepatita cronică cu VHD 669
Hepatita cronică cu VHE 669
Hepatita autoimună 670
Boala hepatică cronică criptogenică 671

CAPITOLUL 40 **Ciroza hepatică** 672
Adina Mihaela Purcăreanu, Narcisa Vârtopeanu, Cătălin Bușe
Hipertensiunea portală 676
Varicele esofagiene și hemoragia variceală 676
Hipersplenismul 679
Ascita 679
Peritonita bacteriană spontană 681
Sindromul hepato-renal 683
Encefalopatia hepatică 686
Carcinomul hepatocelular 691

CAPITOLUL 41 **Insuficiența hepatică acută** 695
Laura Carina Tribus

CAPITOLUL 42 **Litiaza biliară. Colecistita acută** 705
Litiaza biliară 705
Romeo Ioan Chira, Mihaela Mocan, Simina Viziteu
Colecistita acută 711
Olga Hilda Orășan, Mircea Vasile Milaciu

CAPITOLUL 43 **Icterele** 717
Adrian Mita, Mircea-Cătălin Forțofoiu, Anca Abu-Alhija Barău, Maria Forțofoiu, Mihaela Mocan

CAPITOLUL 44 **Pancreatitele acute și cronice** 726
Daniel Vasile Balaban, Raluca Simona Costache, Mariana Jinga
Pancreatita acută 726
Pancreatita cronică 732

CAPITOLUL 45 **Cancerul de pancreas** 737
Gina Gheorghe, Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu

CAPITOLUL 46 **Hemoragiile digestive** 746
Nicoleta Tiucă, Corina Silvia Pop
Hemoragia gastrointestinală superioară (HGS) 746
Hemoragia gastrointestinală inferioară (HGI) 750
Sângerarea gastrointestinală obscură (SGIO) 751

CAPITOLUL 47 **Sindroamele de malabsorbție** 753
Gina Gheorghe, Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu

Capitolul 33
Boala de reflux gastro-esofagian. Esofagitele

BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Matei Alexandru Cozma, Camelia Cristina Diaconu

Definiție

Refluxul conținutului gastric la nivel esofagian (refluxul gastro-esofagian, RGE) reprezintă un proces fiziologic. Acesta este episodic, de scurtă durată, apare de cele mai multe ori postprandial, aproape niciodată pe parcursul nopții și este întotdeauna asimptomatic. Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) apare atunci când mecanismele de protecție împotriva refluxului gastro-esofagian eșuează, iar acesta devine mai abundent, mai frecvent și determină apariția simptomelor, precum disfagia sau senzația de arsură la nivelul epigastrului, și a complicațiilor, precum leziunile de esofagită, stenozele, esofagul Barrett sau chiar adenocarcinomul esofagian[1-4].

BRGE este una din cele mai frecvente patologii gastrointestinale, caracterizată în primul rând de o mare varietate a simptomelor și a răspunsului la tratament. Se estimează că aproximativ jumătate din adulți vor avea pe parcursul vieții simptome de RGE și, de aceea, patologia este abordată de cele mai multe ori de specialiști din mai multe ramuri medicale, precum medicină internă, gastroenterologie sau ORL[5,6].

În ciuda frecvenței acestei afecțiuni, de-a lungul timpului a fost extrem de dificilă ajungerea la un numitor comun în ceea ce privește definiția și clasificarea atât a BRGE, cât și a esofagului Barrett, ceea ce a dus la eterogenitatea diagnosticului și tratamentului. Astfel, prin realizarea unor întâlniri internaționale, pornind de la cea din Geneva, din 1999, cu experți din diferite centre universitare ale lumii, cu expertiză în diagnosticul și tratamentul acestor patologii, s-a încercat punerea de acord cu privire la unele definiții și clasificări care să fie unanim acceptate și care să creeze omogenitate în procesul de diagnostic și tratament.

1. Cea mai folosită în momentul de față este cea propusă de Consensul de la Montreal care, în 2006, a definit următoarele: „BRGE este o afecțiune care se dezvoltă în momentul în care refluxul conținutului gastric produce simptome deranjante pentru pacient și/sau complicații" (Nivelul de dovezi A). „BRGE neerozivă (NERD) este definită de prezența unor simptome importante, dar cu absența leziunilor mucoasei la examenul endoscopic". „Esofagita de reflux este definită endoscopic de prezența unor leziuni vizibile endoscopic la nivelul mucoasei esofagiene distale". „Noțiunea *esofag Barrett* prezintă o variabilitate mare în momentul actual, lipsind claritatea necesară interpretării clinice și științifice a metaplaziei columnare a mucoasei esofagiene". De asemenea, în cadrul aceleiași întâlniri s-au stabilit gradele de dovezi pentru principalele manifestări clinice, complicații ale acestei afecțiuni, prezența sau absența unor factori agravanți, precum și impactul acesteia asupra altor afecțiuni concomitente[7]. Deși ușor de înțeles și de aplicat în viața reală, această definiție nu include factorii care influențează RGE, formele fenotipice ale patologiei și nu obligă la prezența leziunilor esofagiene în momentul diagnosticării, precum ulcerațiile sau cele de metaplazie[5,8]. Din acest motiv, majoritatea pacienților au în momentul diagnosticării un examen endoscopic normal.

2. În contrast cu Consensul de la Montreal, Consensul de la Lyon a propus în 2018 o definiție precisă din punct de vedere tehnic, bazată pe RGE excesiv, perturbări ale motilității esofagiene și permeabilitate epitelială crescută, identificate prin metode precum pH-metrie prin impedanță sau manometrie cu rezoluție înaltă[5,9]. Acesta urmărește să stabilească locul și momentul optim al investigațiilor paraclinice în diagnosticul BRGE și alegerea celei mai bune opțiuni terapeutice, evidențiind mai degrabă fenotipuri individuale ale acestei boli cu ajutorul metodelor noi de diagnostic.

3. Consensul de la Roma IV (2016) – ca urmare a acestei întâlniri este îngustată definiția BRGE, aducând în discuție prezența unor simptome funcționale și o hipersensibilitate esofagiană, fără a exclude totuși întrepătrunderea hipersensibilității esofagiene și a expunerii la mediul acid a mucoasei esofagiene în apariția celor patru manifestări: esofagita erozivă, boala de reflux neerozivă (BRNE, *en.* NERD), hipersensibilitatea esofagiană și arsura retrosternală

TABELUL 1. Principalele fenotipuri ale BRGE[9-12]

Fenotipul BRGE		Caracteristici
ER	De grad scăzut (clasa Los Angeles A/B)	• JEG nefuncțională, reflux acid și simptome specifice prezente
	De grad înalt (clasa Los Angeles C/D)	• JEG nefuncțională, reflux nocturn prezent De obicei asociată cu HTH și motilitate esofagiană redusă
BRNE		• Reflux decelat la pH-metrie, simptomatologie prezentă, leziuni absente sau cel mult Los Angeles A
Esofagul Barrett		• Cel mai mare risc de adenocarcinom esofagian – Indicator pentru refluxul de acid clorhidric și acizi biliari – Factori de risc independenți: obezitatea centrală, sexul masculin, fumatul, factorii genetici
Hipersensibilitate de reflux		• Hipersensibilitate esofagiană – Diferențiate prin pH-metrie, dar foarte asemănătoare clinic
Arsură epigastrică funcțională		
Sindromul de durere toracică		• Nu se poate distinge de angina pectorală
Boală de reflux cu predominanța regurgitării		• JEG nefuncțională, RGE în cantitate mare – Răspunde mai puțin la tratamentul medicamentos
Reflux laringo-traheal		De obicei de etiologie multiplă, inclusiv non-esofagiană, dar exacerbat de RGE – Implică hipersensibilitate neuronală
Tuse cronică		

ER, esofagită erozivă; BRNE, boală de reflux neerozivă; JEG, joncțiunea eso-gastrică;
HTH, hernie transhiatală; RGE, reflux gastro-esofagian.

funcțională. Acest consens se concentrează pe definirea și descrierea aspectelor epidemiologice, clinice, diagnostice și de tratament ale principalelor boli esofagiene funcționale, ce pot cauza simptome asemănătoare celor din BRGE[10,11]. Principalele fenotipuri ale BRGE sunt rezumate în Tabelul 1.

Date epidemiologice

Stabilirea incidenței și prevalenței exacte ale BRGE este un proces dificil, care, de cele mai multe ori, nu poate fi standardizat la nivel internațional din două motive: în primul rând, studiile epidemiologice se bazează aproape exclusiv pe prezența pirozisului sau a refluxului gastro-esofagian, simptome ce lipsesc la o bună parte din pacienții cu BRGE, inclusiv în cazul celor ce au dezvoltat deja complicații, precum leziuni de esofagită sau esofag Barrett, iar în al doilea rând, efectuarea unor studii populaționale bazate pe investigații obiective (endoscopie digestivă superioară, pH-metrie prin impedanță sau manometrie) sunt dificil de realizat pe scară largă[2,13]. Există o variabilitate semnificativă geografică a prevalenței BRGE, care este mai ridicată în Europa de Sud-Est și America de Nord (15-25%) și cea mai scăzută în Asia de Sud-Est (2,5-5%), ajungând-se la o medie globală de aproximativ 13%[13,14]. Această variabilitate se datorează atât diferențelor metodologice ale studiilor luate în considerare, cât și diferențelor de alimentație și de stil de viață. Un studiu de tip chestionar a arătat că aproximativ 22% din participanți au afirmat un episod de pirozis/regurgitație în ultima lună, iar aproximativ 3-6% au afirmat două episoade de acest fel[13]. De asemenea, alte trei studii prospective asemănătoare au demonstrat că aproximativ 6,5-15,5% din pacienții ce afirmau simptome specifice BRGE prezentau și leziuni de esofagită decelate la endoscopie[15-17].

De asemenea, merită menționat că prevalența BRGE a crescut cu aproximativ 50% de la începutul anilor 1990, în special pe seama epidemiei de obezitate și a scăderii importante a cazurilor de gastrită atrofică determinate de infecția cu *Helicobacter pylori* (Hp)[2,5,18]. Obezitatea, în special cea de tip central, a fost relevată de numeroase studii recente drept un factor de risc important al BRGE, în principal prin creșterea presiunii intraabdominale, dar și prin producerea de diverși modulatori, precum IL-6 și TNF-α, ce par sa aibă rol în controlul sfincterului esofagian inferior (SEI)[19]. Gastrita atrofică determinată de infecția cu Hp a fost asociată, în mod paradoxal, invers proporțional cu prezența simptomelor BRGE sau a complicațiilor acesteia (esofagul Barrett, adenocarcinomul esofagian), fenomen demonstrat prin numeroase studii prospective și explicat, cel mai probabil, prin atrofia gastrică, scăderea producerii de protoni și creșterea consecutivă a pH-ului gastric, determinat prin măsurători ale nivelurilor serice de pepsinogen I și II[2,20]. De aceea, creșterea din ultimii ani a prevalenței infecției cu Hp, în asociere cu rezistența acestuia din ce în ce mai des întâlnită la antibioticele convenționale, au dus, în cele din urmă, la creșterea prevalenței BRGE. Sexul nu este considerat un factor de risc al BRGE, dar s-a demonstrat că femeile au cu 40% mai mult simptome specifice BRGE, în timp ce bărbații au o rată mai mare

TABELUL 2. Principalii factori de risc ai BRGE[1,2,5,14,23-25]

Factorii de risc ai BRGE					
Activitățile fizice*	Stilul de viață	Factori familiali	Factori generici	Medicamente care scad tonusul sfincterului esofagian inferior	Alimente asociate cu pirozis
• Postura aplecată • Mersul pe bicicletă, ridicatul de greutăți • Înotul	• Fumatul • Statusul socio-economic scăzut		• Vârsta >50 de ani • Obezitatea • Sexul feminin	• Atropină • Glicopirolat • Dopamină • Nitroprusiat de sodiu • Tiopental • Antidepresive triciclice • Agoniști beta-adrenergici • Halotan • Opioide • Propofol	• Alcool • Piper • Usturoi • Ceapă • Alimente picante • Ciocolată • Citrice • Cafea • Ceai • Băuturi carbogazoase • Tomate

*Activitatea fizică moderată a fost invers asociată cu simptomele BRGE

a complicațiilor asociate BRGE, la fel ca și persoanele vârstnice[18,21,22]. Mai mulți factori de risc ai BRGE sunt enunțati în Tabelul 2.

Etiopatogenie

1. Mecanismele anti-reflux

Deși refluxul esofagian este întâlnit la toți subiecții sănătoși, există o serie de mecanisme care previn apariția simptomatologiei specifice și a complicațiilor.

Complexul anatomo-funcțional al sfincterului esofagian inferior (SEI)

Acesta este o structură anatomică localizată în regiunea joncțiunii eso-gastrice (JEG) și formată din SEI, fibrele musculare diafragmatice, unghiul His și ligamentele freno-esofagiene[2,6,26]. Deși distincte anatomic, acestea funcționează concomitent, pentru a asigura trecerea bolului alimentar în timpul deglutiției, dar și pentru a împiedica RGE în perioadele de repaus alimentar. SEI reprezintă o zonă cu lungimea de 2-4 cm, situată la nivelul esofagului distal, de-o parte și de alta a JEG, și formată din fibre musculare netede circulare care în porțiunea distală se întrepătrund cu cele din stratul muscular gastric. În mod normal, SEI este contractat, generând o presiune de 10-30 mm Hg, suficientă pentru prevenirea RGE, chiar și când acesta pierde contactul cu hiatusul diafragmatic, ca în cazul herniei transhiatale (HTH)[6,26,27]. SEI este atașat de hiatusul diafragmatic de la nivelul *crura* diafragmatice cu ajutorul ligamentelor freno-esofagiene, ce se inserează la nivelul JEG. Se formează astfel un sistem ce exercită presiune extrinsecă asupra SEI și previne RGE în perioadele de creștere bruscă a presiunii abdominale, precum în timpul manevrelor Valsalva, al tusei sau al poziției Trendelenburg[26]. *Crura* diafragmatice au, datorită originii embrionare distincte, o inervație diferită față de diafragmul costal și sunt inhibate de reflexul de vomă, dar nu și de cel de deglutiție[28]. Unghiul His este format prin inserția oblică a esofagului la nivelul fundului gastric și se presupune că acționează ca o valvă ce acoperă orificiul esofagian inferior în timpul presiunii intragastrice ridicate[2].

Golirea esofagiană, peristaltismul esofagian și rolul salivei

Golirea esofagiană (*esophageal clearance*) reprezintă fenomenul de curățare și neutralizare a conținutului esofagian după un episod de RGE[1,2,29]. Timpul de golire esofagiană (*esophageal acid clearance time*) reprezintă durata de timp în care pH-ul esofagian rămâne la o valoare <4 după un episod de RGE[1]. Curățarea esofagiană este realizată prin două procese complementare: golirea esofagului de conținutul gastric refulat prin mișcări peristaltice specifice și neutralizarea reziduului acid de către salivă și lichidul de secreție a glandelor esofagiene submucoase[1,2].

Peristaltismul reprezintă una din cele mai importante mecanisme de apărare împotriva BRGE și are ca efect îndepărtarea conținutului gastric de la nivel esofagian[1,26]. Conform ultimelor date din literatură, există două tipuri de mișcări peristaltice: cele primare, inițiate în timpul deglutiției și cele mai eficiente în curățarea esofagului de conținutul alimentar, și cele secundare, mai puțin eficiente și inițiate de distensia esofagului inferior, exercitată de conținutul provenit de la nivelul stomacului[2,30]. Mișcările peristaltice secundare funcționează în principal în poziție de ortostatism sau clinostatism cu toracele ridicat. De aceea, una din cele mai eficiente modificări ale stilului de viață pe care pacienții o pot implementa este dormitul cu toracele ușor înclinat[2]. Disfuncția peristaltismului esofagian este prezentă la aproximativ 40-50% din pacienții cu BRGE și este asociată cu o durată mai îndelungată de contact a mucoasei esofagiene cu conținutul gastric acid și, drept urmare, cu o rată mai mare a leziunilor mucoasei și a simptomelor BRGE, chiar și extra-digestive[2,26,31]. Din păcate, nu există deocamdată un tratament care să influențeze activitatea motorie esofagiană și s-a dovedit că disfuncția motilității nu dispare odată cu tratamentul medicamentos sau chirurgical al BRGE[2].

Secreția salivară reprezintă a doua componentă importantă a golirii esofagiene. Stimulată în principal de conținutul acid de la nivelul esofagului proximal și cu un volum zilnic de 1,2 l, acesta poate crește de până la trei ori, în condițiile stimulării acide exagerate[2]. Deși are un pH neutru, cu valori cuprinse între 6,4 și 7,8, datorită conținutului de bicarbonat, saliva este capabilă să neutralizeze conținutul acid rezidual rămas după activitatea peristaltică esofagiană. Factorii de creștere, precum *epidermal growth factor* (EGF), care sunt prezenți în salivă, favorizează regenerarea mucoasei afectate și scad permeabilitatea acesteia pentru ionii de H^+. Pe timpul nopții, atunci când secreția salivară este oprită, rolul de neutralizare a conținutului esofagian este preluat de lichidul de secreție a glandelor esofagiene submucoase, care conține cantități importante de bicarbonat. Xerostomia cronică, întâlnită frecvent în cazul fumătorilor, este asociată cu o durată mai mare de expunere a mucoasei esofagiene la conținutul acid[1,2,29].

Mecanismele de apărare tisulară

A treia linie de apărare este reprezentată de mecanismele tisulare. Acestea pot fi împărțite, în scop didactic, în trei categorii: pre-epiteliale, epiteliale și post-epiteliale[1,2,32]. Cel pre-epitelial este reprezentat de biofilmul care tapetează suprafața epitelială esofagiană, format în special din mucus și bicarbonat. Deși bine reprezentat și cu rol esențial în apărarea mucoasei gastrice sau duodenale, cel esofagian este slab dezvoltat și joacă un rol minim în apărarea epiteliului esofagian, în ciuda micilor cantități de mucină sau prostaglandină E_2 secretate de glandele esofagiene submucoase[1,33]. Mecanismul epitelial este reprezentat de celulele epiteliului scuamos necheratinizat, atașate între ele prin joncțiuni strânse, cu o rețea intercelulară bogată în glicolipide și bicarbonat, și care sunt dispuse în trei straturi distincte, prezentate dinspre bazal spre luminal: *stratum germinativum*, format din celule-mamă care se divid continuu, *stratum spinosum*, format din celule active din punct de vedere metabolic, și *stratum corneum*, format din 5-10 straturi de celule moarte, aflate în contact direct cu conținutul esofagian[1,2,34]. Legăturile strânse intercelulare creează o barieră eficientă, greu de penetrat de către ionii H^+ în condiții normale, asigurând astfel neutralizarea eficientă a acestora de către componentele extracelulare. Prezența repetată a conținutului eroziv (săruri biliare, pepsină, suc gastric, enzime pancreatice) determină deteriorarea acestei bariere, ducând la adunarea ionilor de H^+ în spațiul extracelular și, ulterior, în cel intracelular. La acest nivel există două pompe protonice, cu o capacitate redusă de excreție a ionilor H^+: pompa de Na^+/H^+ și pompa de Cl^-/HCO_3^- Na^+-dependentă. Când capacitatea acestora este depășită, începe acumularea ionilor de H^+ la nivel celular, balonizarea și, în final, moartea celulelor epiteliale[1,2,35]. Nu în ultimul rând, mecanismul post-epitelial este reprezentat de rețeaua capilară submucoasă, ce furnizează oxigen și bicarbonatul necesar neutralizării ionilor de H^+. Aceasta are capacitatea să-și adapteze debitul, ca răspuns la prezența conținutului acid în esofag[2].

2. Mecanismele RGE

Relaxarea tranzitorie a SEI (*transient lower esophageal sphincter relaxation* – tLESR)

Aceasta reprezintă o relaxare spontană a SEI, fără legătură cu deglutiția, însoțită de relaxarea diafragmului crural și de contracția fibrelor musculare esofagiene longitudinale, iar fiecare episod are o durată cuprinsă între 10 și 45 s. În prezent, este considerat cel mai important mecanism fiziopatologic al BRGE la pacienții fără alți factori de risc[1,2,26,36]. Principalul stimul este reprezentat de distensia gastrică, care apoi este preluat de la nivelul mecanoreceptorilor până în nucleul tractului solitar și nucleul dorsal al vagului. De aici, se transmite un răspuns inhibitor până la nivelul plexului mienteric al esofagului distal, determinând relaxarea tranzitorie a SEI[1,37,38]. Există și o serie de medicamente care s-a dovedit că scad intensitatea tLESR, precum agoniștii receptorilor acidului gama-aminobutiric (GABA), agoniștii colecistokininei, anticolinergicele, baclofenul și somatostatina[1,39,40]. În mod normal, doar 40-50% din episoadele de tLESR sunt asociate cu RGE, dar s-a dovedit că, la pacienții cu BRGE, proporția aceasta este mai mare. Manometria esofagiană de rezoluție înaltă reprezintă metoda de elecție pentru diagnosticul tLESR[29,42-44].

SEI hipotensiv

SEI este considerat cel mai important element al JEG. În mod normal, tonusul acestuia scade postprandial, facilitând distensia, și crește pe parcursul nopții, prevenind RGE[1,2,36,45]. RGE apare, așadar, fie prin scăderea tonusului muscular, fie prin creșterea presiunii intragastrice, așa cum se întâmplă în cazul sarcinii, al obezității sau al tulburărilor de evacuare a conținutului gastric (gastropareza diabetică). În cazul scăderii tonusului SEI <10 mm Hg, datele obținute prin manometria de rezoluție înaltă arată că RGE poate apărea doar în condiții de creștere bruscă a presiunii intraabdominale, sau chiar spontan, în cazul scăderii acesteia <5 mm Hg, așa cum se întâmplă la pacienții ce suferă de acalazie sau sclerodermie avansată[2,39,46,47]. O serie de medicamente care scad tonusul SEI sunt enumerate în Tabelul 2.

Hernia transhiatală (HTH)

HTH, realizată prin deplasarea unei porțiuni a corpului gastric în cavitatea toracică prin hiatusul diafragmatic, reprezintă cea mai frecventă și mai importantă patologie a JEG. Aceasta este prezentă la 54-94% din pacienții cu leziuni de esofagită și este considerată un factor de risc important de dezvoltare a leziunilor tisulare la cei cu simptome specifice BRGE[2,36,48]. Etiologia este încă necunoscută, deși în ultima perioadă s-au evidențiat mai mulți factori de risc, precum: obezitatea, ridicarea repetată de greutăți sau chiar istoricul familial[2,49]. HTH cu dimensiuni >3 cm și ireductibilă (ale cărei pliuri gastrice se mențin supradiafragmatic și în timpul deglutiției) asociază cel ai mare risc de apariție a leziunilor de esofagită[50,51]. În funcție de dimensiunea porțiunii herniate, HTH se clasifică anatomic astfel: tipul I, sau HTH prin alunecare, care implică doar JEG, tipul II, denumită HTH paraesofagiană, în care JEG rămâne pe loc, dar apare hernierea fundului gastric lateral de aceasta, tipul III, atunci când atât JEG, cât și fundul gastric herniază prin hiatusul esofagian, și tipul IV, atunci când există și o altă structură abdominală herniată la nivelul cavității toracice, precum colonul, omentul mare sau anse intestinale[1,36,52]. Există mai multe mecanisme prin care HTH favorizează RGE, printre care detașarea SEI de diafragmul crural, asociată cu scăderea consecutivă a lungimii esofagului abdominal și, implicit, a tonicității SEI, scăderea capacității SEI de a se opune creșterii bruște a presiunii intraabdominale, crescând astfel frecvența episoadelor tLESR, crearea unui spațiu cu lichid restant ce poate deveni o sursă a RGE, descris în literatură ca *acid pocket*, și apariția unor momente scurte de relaxare a SEI, asociate deglutiției, ce predispun la RGE, denumite *swallow induced LES-relaxations*. În mod normal, valoarea pH-ului gastric crește postprandial în cazul majorității persoanelor. În cazul pacienților cu HTH, la nivelul sacului herniat rămâne o zonă în care sucul gastric nu este neutralizat de alimentele ingerate și devine sursă a RGE. Acesta este cunoscut drept *acid poket* și explică creșterea paradoxală a episoadelor de RGE postprandial[1,2,36,53,54]. *Swallow induced LES-relaxations* sunt asemănătoare tLESR, dar acestea sunt declanșate de deglutiție, se asociază cu peristaltica esofagiană insuficientă, au o durată mult mai scurtă, de 5-10 s, nu sunt asociate cu relaxarea diafragmatică și sunt responsabile de doar 5-10% din episoadele de RGE, aproape exclusiv în rândul pacienților cu HTH[2,55]. În momentul de față, tratamentul chirurgical al HTH este cel mai eficient și trebuie sa aibă în vedere refacerea structurală a componentelor JEG și prevenirea episoadelor de RGE[56].

Peristaltismul esofagian ineficient

Motilitatea esofagiană este responsabilă de transportul bolului alimentar până la nivel gastric și de eliminarea conținutului gastric ce poate ajunge în esofag. Studiile recente au demonstrat că, deși tulburările de motilitate esofagiană sunt prezente la până la 63% din pacienții cu BRGE, acestea pot fi induse și de episoadele de reflux, creându-se astfel, prin inflamație cronică și afectarea fibrelor musculare netede, un cerc vicios care determină, în cele din urmă, apariția simptomelor și a complicațiilor specifice[57,58].

Factorii gastrici

Secreția gastrică

Deși inițial s-a considerat că valoarea pH-ului gastric și cantitatea de acid clorhidric (HCl) pe care acesta îl conținea erau singurii determinanți ai leziunilor esofagiene, în prezent este cunoscut faptul că, deși HCl poate determina doar leziuni minime ale mucoasei esofagului distal la o valoare a pH-ului <3, asocierea acestuia chiar și cu cantități mici de pepsină determină creșterea exponențială a permeabilității epiteliului esofagian la ionii de H^+, urmată în final de modificări histologice. Cantitatea totală de HCl generată zilnic la pacienții cu BRGE pare să fie, așadar, normală. Un comportament similar asociază și acizii biliari conjugați în prezența pepsinei și a HCl[1,2,5,8].

Golirea gastrică întârziată

Încă nedovedită, dar a fost identificată prin testul de golire a stomacului la 4 ore postprandial la până la 20% din pacienții cu BRGE. Printre mecanismele propuse se enumeră creșterea presiunii intragastrice, creșterea frecvenței tLESR și creșterea secreției de HCl. Totuși, în ciuda acestor date, rolul ei în patogenia BRGE rămâne unul controversat[59,60].

Tabloul clinic

BRGE este suspectată cel mai frecvent pe baza simptomatologiei și stabilită prin intermediul investigațiilor paraclinice sau al probei terapeutice cu inhibitori de pompă de protoni (IPP). Pirozisul și senzația de reflux alimentar ar trebui sa ridice suspiciunea de BRGE, dar întotdeauna trebuie luate în considerare caracteristicile acestora, precum intensitatea, durata și relația cu diverși factori declanșatori (alimentația, poziția corporală sau unele activități fizice) ori asocierea cu simptomele de alarmă, precum disfagia, odinofagia, scăderea involuntară în greutate sau hemoragia digestivă superioară[1,14,18,61].

Simptomele tipice

Pirozisul și refluxul alimentar reprezintă cele două simptome cardinale ale BRGE, având o specificitate de până la 96%, dar o sensibilitate de doar 30-76%, datorită prezenței variabile pe care pacienții o relatează[1,2,21,62]. Pirozisul este definit drept senzația de disconfort/arsură localizată retrosternal, cel mai frecvent, cu punctul de plecare în epigastru și cu iradiere inconstantă la nivelul gâtului[1,2,21]. Aceasta are caracter intermitent, este resimțită cel mai frecvent postprandial, în special după ingestia de mâncăruri bogate în grăsimi, picante sau asociate cu consumul de alcool și exacerbată de poziția de decubit dorsal sau Trendelenburg, efortul fizic, lipsa de somn sau stresul psihologic[2,63]. Regurgitarea reprezintă refluxul neprovocat al conținutului gastric în cavitatea bucală, asociat de multe ori cu resimțirea gustului amar/acru și care este exacerbat de exercițiul fizic sau de manevrele ce cresc presiunea intraabdominală. Nu s-a dovedit încă o corelație între intensitatea acestor două simptome și prezența sau severitatea leziunilor mucozale[1,21]. Aproximativ 30% din pacienții ce relatează prezența unuia dintre aceste simptome asociază un grad de disfagie, care poate fi cauzată de stenoze esofagiene peptice, inel Schatzki sau modificări ale peristalticii[1,2,21]. Din păcate, aceste simptome sunt nespecifice și este posibil să apară și în cadrul altor patologii, precum acalazia, esofagita cu eozinofile (EEo), HTH paraesofagiene, patologii cardiace sau pulmonare.

Simptomele atipice

Acestea cuprind o serie de simptome nespecifice, pornind de la tusea seacă cronică, laringită până la durere toracică. Aceste simptome au sensibilitate și specificitate scăzute și îngreunează diagnosticul BRGE, întrucât se asociază unui număr mare de alte patologii. De asemenea, chiar și în cazul confirmării diagnosticului, demonstrarea unei legături între acesta și simptomatologia menționată anterior este deseori dificilă, întrucât majoritatea pacienților asociază frecvent multiple comorbidități.

Durerea toracică

Reprezintă un simptom frecvent întâlnit în cadrul BRGE și de cele mai multe ori este confundată cu angina pectorală, având caracter de constricție și o localizare asemănătoare. De obicei este exacerbată postprandial și în perioadele de stres emoțional, are o durată cuprinsă între câteva minute și câteva ore și este ameliorată spontan sau de administrarea de IPP. Mecanismul de producere pare să implice prezența ionilor de H^+ în lumenul esofagian și spasmul secundar, fiind necesară, obligatoriu, eliminarea unei cauze cardiace sau a unei tulburări de motilitate esofagiană, precum spasmul esofagian difuz sau hiperperistaltismul (esofagul tip „spărgător de nuci"/„pichamăr" – *nutcracker/jackhammer*)[64-66].

Tusea cronică

Are caracter sec și apare la până la 10-40% din pacienții cu BRGE. Pare să fie determinată de stimularea terminațiilor nervoase libere vagale de către ionii H^+, lucru dovedit prin pH-metrie, care a demonstrat că episoadele de tuse erau exacerbate odată cu scăderea pH-ului esofagian. La fel ca în cazul durerii toracice, nu există o legătură între intensitatea acesteia și severitatea leziunilor mucoasei esofagiene[1,67-69]. Singura particularitate la acești pacienți a fost o sensibilitate mai accentuată a reflexului de tuse, decelată prin testul de inhalare cu capsaicină[67].

Astmul bronșic și alte patologii pulmonare

În rândul pacienților cu astm bronșic, BRGE are o prevalență cuprinsă între 34 și 89%, iar la baza acestei asocieri stau mai multe mecanisme propuse: obezitatea, HTH, creșterea presiunii intratoracice în timpul episoadelor de exacerbare peste cea generată de SEI, bronhoconstricția determinată de aspirația conținutului esofagian în trahee și, nu în ultimul rând, creșterea frecvenței tLESR dată de disfuncția ventilatorie[1,2,70].

Simptomele din sfera ORL

Acestea sunt determinate de refluxul conținutului gastric la nivel laringo-faringian, iar studiile observaționale au demonstrat o asociere de până la 50% cu leziunile de esofagită. Printre simptomele cel mai frecvent relatate se numeră disfonia, senzația de globus, durerea în gât și spasmul laringo-traheal, iar la examenul clinic se pot decela eritemul și edemul mucoasei laringiene posterioare, ulcere ale corzilor vocale, leucoplakia sau hipertrofia comisurii posterioare. Aceste modificări sunt prezente în special la nivelul zonei interaritenoide, în imediata proximitate a sfincterului esofagian posterior, și sunt determinate în principal de pepsină și acizii biliari conjugați. Datorită specificității scăzute a acestor semne și simptome, ele nu sunt necesare pentru diagnosticul de BRGE. Tratamentul este reprezentat de IPP, însă ultimele date arată un răspuns variabil la acesta, de doar 60%[1,2,70,71].

Tulburările de somn

Investigațiile prin pH-metrie prin impedanță au demonstrat o frecvență semnificativ mai mare a episoadelor de apnee obstructivă în timpul somnului la pacienții cu BRGE, care determină întreruperi frecvente ale acestuia, oboseală cronică și scăderea productivității. Mecanismul propus este creșterea numărului de episoade ale tLESR, iar tratamentul cu IPP și-a demonstrat superioritatea în ameliorarea pirozisului nocturn, scăderea numărului de întreruperi ale somnului și, per total, în creșterea calității vieții[72,73].

Eroziunile dentare

Apar în special pe fața linguală a suprafețelor dentare și se pare că se corelează cu prezența simptomelor specifice, dar și cu contactul crescut al mucoasei esofagiene cu conținutul gastric. Din acest motiv, s-a recunoscut importanța acestora și prezența lor a fost inclusă în ultima clasificare a BRGE de către consensul de la Montreal[1].

Investigații paraclinice

Deși există o multitudine de investigații disponibile în momentul de față, în majoritatea cazurilor acestea nu sunt necesare, întrucât simpla prezență a simptomelor specifice și/sau ameliorarea acestora sub tratamentul cu IPP este suficientă pentru a stabili diagnosticul de BRGE. Investigațiile mai avansate pot fi folosite în cazul în care se asociază simptomele de alarmă (disfagie, odinofagie, scădere involuntară în greutate sau sângerare/anemie), nu există un răspuns adecvat la tratamentul cu IPP, pentru identificarea etiologiei (pH-metria, manometria, tranzitul baritat esofagian) sau pentru evaluarea leziunilor de esofagită (endoscopia digestivă superioară – EDS).

Endoscopia digestivă superioară

Aceasta reprezintă cel mai folosit test obiectiv pentru documentarea BRGE, întrucât oferă examenul vizual direct al mucoasei, exclude alte patologii ale esofagului și, în același timp, are caracter atât diagnostic, cât și terapeutic al complicațiilor BRGE. EDS este destinată în general pacienților care prezintă simptome de alarmă, celor fără răspuns sau cu un răspuns incomplet la tratamentul empiric cu IPP, pacienților cu BRGE recurentă după o cură de 8 săptămâni cu IPP, celor care urmează să suporte o intervenție chirurgicală anti-reflux sau celor cu risc crescut de esofag Barrett (BRGE cu evoluție ≥5 ani, și cel puțin trei din următorii factori de risc: sexul masculin, vârsta >50 de ani, fumători, cu obezitate sau un istoric familial de esofag Barrett ori adenocarcinom esofagian). Eroziunile sau ulcerațiile esofagiene decelate endoscopic sunt diagnostice pentru BRGE dar, în același timp, sunt prezente la doar 20-40% din pacienții cu BRGE. Din această cauză, EDS prezintă specificitate înaltă, de 90-95%, dar sensibilitate scăzută. Noile metode de îmbunătățire a capacității de diagnostic a EDS, precum *high-magnification endoscopy* sau *narrow-band imaging*, ajută la atingerea unor rate de diagnostic mai mari ale BRGE. În prezent, cel mai frecvent folosit sistem la nivel mondial este Clasificarea Los Angeles, care cuprinde 4 grade, de la A la D, în funcție de lungimea și extensia circumferențială a ulcerațiilor esofagiene. Aceasta este descrisă în Tabelul 3. Leziunile timpurii ale mucoasei care se pot observa endoscopic sunt edemul, eritemul, neregularitățile liniei Z. Acestea nu sunt specifice BRGE și, drept urmare, nu sunt incluse în clasificarea Los Angeles, la fel ca stenozele esofagiene, HTH și esofagul Barrett[1,2,8,18,21].

TABELUL 3. Clasificarea Los Angeles a esofagitei erozive[1,2,8,21]

Clasificarea Los Angeles	
A	Una sau mai multe ulcerații, fiecare <5 mm
B	Cel puțin o ulcerație >5 mm, dar care nu depășeste circumferința unui pliu al mucoasei
C	Cel puțin o ulcerație care unește pliurile mucoasei, dar <75% din circumferința esofagiană
D	Cel puțin o ulcerație care se întinde >75% din circumferința esofagiană

Conform ultimelor ghiduri de specialitate, esofagita clasificată Los Angeles A, în absența simptomelor specifice, este insuficientă pentru diagnosticul de BRGE. În schimb, leziunile tip Los Angeles B, în prezența simptomelor sau a probei terapeutice cu IPP, sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului. Prezența esofagitei clasa Los Angeles C este suficientă pentru diagnostic. În același timp, leziunile de esofag Barrett >3 cm confirmate histopatologic atestă diagnosticul de BRGE și nu justifică eventualele investigații ulterioare, precum pH-metria cu impedanță. Pentru a-i crește valoarea diagnostică, evaluarea endoscopică ar trebui realizată după ce tratamentul cu IPP a fost oprit timp de 2-4 săptămâni, deoarece acesta duce la cicatrizarea leziunilor de esofagită. Prelevarea de biopsii este esențială pentru excluderea altor patologii esofagiene, în special a esofagitei eozinofilice, mai ales la pacienții care acuză disfagie sau care nu răspund la tratamentul empiric cu IPP, ori pentru documentarea metaplaziei intestinale apărute în contextul esofagului Barrett. În cazul acesta, probele tisulare trebuie prelevate după vindecarea leziunilor de esofagită[1,2,21,61,74,75].

Radiografia cu tranzit baritat esofagian

Reprezintă o investigație la îndemână, neinvazivă și cu un cost scăzut, care poate identifica modificări precum stenozele esofagiene sau HTH. Cu toate acestea, are o sensibilitate scăzută, de doar 26%, o specificitate de 50%[14] și, de aceea, nu mai este folosită pentru diagnosticul BRGE în momentul de față, ci doar ca investigație preoperatorie pentru evaluarea HTH. Chiar dacă valoarea ei poate fi crescută prin manevre precum tusea forțată sau manevra Valsalva, refluxul de bariu nu se corelează cu cel gastro-esofagian din viața reală și nici cu simptomatologia percepută de pacient[14,76].

Documentarea refluxului gastro-esofagian prin pH-metria esofagiană

Reprezintă investigația de elecție a RGE în exces în cazul pacienților fără modificări tisulare decelate endoscopic, al celor care nu răspund la tratamentul empiric și pentru monitorizarea tratamentului medicamentos sau chirurgical. Ajută la documentarea obiectivă a RGE și corelarea acestuia cu prezența simptomelor, a timpilor alimentari sau a poziției corporale. Prezintă o sensibilitate cuprinsă între 79 și 96% și o specificitate de 85-100%[2,8].

pH-metria prin cateter

Presupune introducerea unui cateter transnazal, cu senzorul plasat la 5 cm deasupra SEI (identificat în prealabil prin manometrie) și conectat la un cititor extern ce înregistrează valoarea pH-ului esofagian la fiecare 4-6 s și care rămâne în posesia pacientului timp de 24 de ore. În acest mod, pacientul este capabil să își desfășoare, în mare parte, activitățile cotidiene în mod normal, oferind rezultate valide. Se consideră RGE patologic atunci când valoarea pH-ului esofagian inferior scade sub 4 perioade mai mari de 5 minute sau o perioadă mai mare de 4-5,5% din timpul total măsurat. Aproximativ 30% din pacienți au un timp de expunere normal, simptomatologia provenind cel mai probabil de la sensibilitatea crescută a acestor pacienți la un pH esofagian mai scăzut[8]. Există o serie de indici creați pentru stabilirea unei relații de cauzalitate între episoadele de reflux și simptomatologie, cel mai frecvent utilizat fiind *probabilitatea de asociere a simptomelor* (PAS). Acesta folosește o fereastră de timp de două minute între inițierea RGE și debutul simptomatologiei, iar cu ajutorul unui test Fisher exact reușește să calculeze probabilitatea ca asocierea observată între acestea să apară întâmplător. Rezultatul este considerat semnificativ dacă este >95%. Deoarece poate măsura doar pH-ul esofagian, senzorul esofagian detectează doar refluxul acid și, din acest motiv, este recomandat ca investigația să se desfășoare la cel puțin 7 zile după oprirea tratamentului cu IPP, dacă acesta a fost deja inițiat. Prin adăugarea unui cateter la nivelul hipofaringelui, se poate decela concomitent și refluxul esofago-faringian, în cazul în care pacientul prezintă și simptome atipice din sfera ORL[1,2,8,14,21].

pH-metria prin capsulă *wireless*

Folosește o capsulă implantată endoscopic (Bravo® system, Given Imaging, Duluth, Georgia, SUA), proximal de SEI, ce transmite datele către un dispozitiv extern. Această metodă este mult mai confortabilă pentru pacient și, din acest motiv, poate fi purtată până la 96 de ore, ceea ce o face superioară metodei prin cateter. Atât variabilele măsurate, cât și valorile de referință sunt similare metodei clasice, iar principalul efect advers este reprezentat de durerea toracică retrosternală[1,2,8].

pH-metria prin impedanță

Deoarece metodele descrise anterior detectează doar conținutul esofagian cu un pH <4, iar simptomele pot apărea și în cazul unui reflux mai puțin acid, mai ales la pacienții sub tratament cu IPP sau la cei cu hipersensibilitate esofagiană, a fost dezvoltată pH-metria prin impedanță, care este capabilă să detecteze sensul de deplasare și să diferențieze RGE (indiferent de valoarea pH-ului) de aerul de origine gastrică. Acest lucru este realizat prin măsurarea impedanței (rezistenței) dintre doi electrozi plasați în esofagul inferior. Conținutul lichid prezintă o impedanță scăzută și o conductanță ridicată, iar aerul are o impedanță crescută și o conductivitate scăzută. Din acest motiv, examinarea se poate realiza, la fel ca în cazurile anterioare, la distanță după oprirea tratamentului cu IPP, precum și în timpul acestuia. Numărul episoadelor de RGE considerate anormale este de 57/24 de ore, dacă pacientul este sub tratament cu IPP, și 73/24 de ore, dacă acesta a fost oprit[1,2,6,18,21,77-79].

Manometria esofagiană

Chiar dacă nu este o investigație realizată în scop diagnostic, manometria esofagiană oferă informații despre motilitatea și peristaltismul esofagului și despre funcția globală a SEI (puterea contracțiilor, caracterul relaxărilor, poziția și lungimea acestuia). Manometria de rezoluție înaltă, cea mai nouă tehnologie din acest domeniu, se bazează pe 32-36 de senzori de presiune distribuiți pe toată lungimea esofagului și are rolul de a identifica hipertonia SEI sau tLESR, elemente fiziopatologice esențiale ale BRGE. Totuși, aceasta nu are nicio influență asupra tratamentului urmat de pacient și, de aceea, este rezervată aproape exclusiv pentru excluderea unor patologii ale motilității esofagiene, precum acalazia sau cele întâlnite în cadrul sclerodermiei, înaintea intervenției chirurgicale anti-reflux, contraidicată dacă una din patologiile menționate anterior este confirmată[1,2,79,80].

Proba terapeutică cu IPP

Acesta reprezintă prima și cea mai simplă investigație, care poate fi utilizată la pacienții cu simptome atât tipice, cât și atipice, dar în lipsa celor alarmante enumerate anterior. În general, testul este considerat pozitiv (iar diagnosticul de BRGE este stabilit) dacă pacientul resimte ameliorarea simptomelor cu cel puțin 50% după o perioadă de una-două săptămâni de tratament, iar acestea reapar după oprirea administrării de IPP. Astfel, sensibilitatea este cuprinsă între 68 și 83%[2]. Totuși, acesta poate fi pozitiv și în cazul altor patologii gastrointestinale, precum ulcerul gastroduodenal sau dispepsia funcțională și, din acest motiv, specificitatea este scăzută, cuprinsă între 24 și 65%[2]. Obținerea unui rezultat pozitiv face, de obicei, inutilă utilizarea altor investigații în cazul majorității pacienților[2,8].

Diagnosticul diferențial

Există câteva patologii, esofagiene dar nu numai, ce pot genera simptomatologie similară și, din această cauză, trebuie luate în considerare ca diagnostic diferențial. Acestea sunt acalazia, esofagita eozinofilică, diverticulul Zenker, gastropareza, ulcerul gastroduodenal, dispepsia funcțională, esofagita infecțioasă, radică sau medicamentoasă și angina pectorală. În general, aceste patologii pot fi excluse prin anamneza amănunțită, răspunsul la proba terapeutică cu IPP sau alte investigații descrise anterior, precum EDS cu sau fără prelevarea de biopsii, pH-metria ori manometria. Angina pectorală este una din patologiile ce trebuie excluse în cel mai scurt timp, prin efectuarea unei ECG sau a unui test de efort. Atât esofagita infecțioasă, cât și cea medicamentoasă sunt însoțite de odinofagie, fenomen rar întâlnit în BRGE. Ulcerațiile apărute în contextul bolii peptice sunt de dimensiuni mari și solitare, iar cele cauzate de esofagita infecțioasă sunt punctiforme, diseminate și interesează mai frecvent esofagul proximal. Prevalența esofagitei eozinofilice a crescut semnificativ în ultimii ani, motiv pentru care aceasta reprezintă un diagnostic diferențial important. Aceasta trebuie suspicionată la pacienții cu simptomatologie refractară la tratament, iar examenul endoscopic poate decela modificări precum inele esofagiene, edem sau stenoze. Diagnosticul este confirmat histopatologic, prin identificarea a cel puțin 15 eozinofile/câmp de înaltă rezoluție (*high-power field – 400×*)[1,2,8].

Patologiile asociate frecvent

Condiția cel mai frecvent asociată este sarcina, în care până la 80% din paciente afirmă apariția RGE și a durerii toracice, în special în primul trimestru[4,8]. Există mai multe mecanisme fiziopatologice propuse: creșterea gradientului presional toraco-abdominal odată cu mărirea în volum a uterului și scăderea presiunii SEI, sub efectul estrogenului și al progesteronului în exces. Pacientele dezvoltă rareori leziuni de esofagită, iar simptomatologia dispare în majoritatea cazurilor post-partum. Obezitatea este un alt factor de risc major al BRGE, asocierea realizându-se prin modificări mecanice ale JEG, scăderea presiunii generate de SEI, creșterea frecvențelor tLESR și modificarea peristaltismului normal al esofagului (în până la 60% din cazuri), cu creșterea secundară a perioadelor de expunere a mucoasei la conținutul acid gastric. Cel mai important factor determinant al acestor modificări este circumferința abdominală. Scăderea secreției salivare, a amplitudinii mișcărilor peristaltice din segmentul distal esofagian și a presiunii SEI, întâlnite în cadrul sclerodermiei (sau a sindromului CREST), determină asocierea acesteia cu BRGE în până la 90% din cazuri. Alte patologii asociate cu BRGE sunt diabetul zaharat, sindromul Zollinger-Ellison, bronhopneumopatia obstructivă cronică și astmul bronșic[1,2,81-83].

Tratamentul BRGE

Tratamentul BRGE este de cele mai multe ori multifactorial și întotdeauna trebuie să ia în considerare simptomatologia pacientului, modificările endoscopice (dacă acestea există) și alți factori asociați, precum complicațiile BRGE, comorbiditățile, vârsta sau particularitățile sociale. De cele mai multe ori, tratamentul se face în manieră etapizată (de tip *step-up approach*), plecând de la modificările stilului de viață, tratamentul medicamentos până la intervenții endoscopice sau chirurgicale, rezervate în general pacienților cu BRGE complicată sau refractară la tratamentul clasic.

Modificările stilului de viață

Deși eficiența acestora nu este clar dovedită, ele reprezintă primele și cele mai simple recomandări care ar trebui urmate de pacienții cu BRGE. S-a demonstrat că acestea funcționează cel mai eficient în cazul pacienților cu simptome ușoare sau intermitente. Cel mai frecvent recomandate sunt:

1) Evitarea alimentelor care pot precipita RGE (cafea, alcool, ciocolată, mâncăruri bogate în lipide);
2) Evitarea alimentelor ce pot reprezenta un iritant esofagian direct (citrice, băuturi carbogazoase, alimente picante);
3) Adoptarea unor comportamente adjuvante (scăderea în greutate, oprirea fumatului, dormitul cu toracele ușor ridicat sau în decubit lateral stâng, evitarea meselor târzii (la cel mult 3 ore înainte de culcare) și a decubitului dorsal timp de 2-3 ore postprandial. Conform ultimelor date din

literatura de specialitate, cel mai mare beneficiu pare să fie adus de scăderea în greutate, somnul cu capul ușor ridicat și oprirea fumatului[1,2,5,8,21,84-86].

Tratamentul medicamentos

Include medicamente antiacide, antisecretoare, protectoare ale mucoasei gastrice, prokinetice, inhibitoare ai tLESR și care reduc hipersensibilitatea esofagiană.

Agenții antiacizi

Sunt agenți care neutralizează sucul gastric, fără a avea vreo influență asupra secreției acestuia. Au un efect aproape imediat, de scurtă durată (de până la 4 ore) și se administrează de obicei episodic, odată cu apariția simptomelor, sau în combinație cu IPP). Cel mai frecvent folosit este preparatul pe bază de alginat (o polizaharidă derivată din algele marine), în combinație cu diverse săruri (bicarbonat de sodiu sau potasiu, hidroxid de aluminiu sau de magneziu și carbonat de calciu). În momentul contactului cu sucul gastric acid, se formează un strat din spumă ce acționează drept barieră anti-reflux. Preparatele folosite în România conțin în principal un amestec din alginat de sodiu, bicarbonat de sodiu și carbonat de calciu. Consumul excesiv poate determina constipație și, în cazul pacienților cu boală cronică de rinichi, hipermagneziemie sau hiperaluminemie[14,87,88].

Medicamentele protectoare ale mucoasei gastrice

Cel mai folosit este sucralfatul, un protector topic al mucoasei, care nu se absoarbe și nu are toxicitate sistemică, folosit atât pentru ameliorarea simptomatologiei, cât și pentru vindecarea leziunilor de esofagită. Acesta are eficacitate dovedită, similară cu cea a sărurilor de alginat sau a antagoniștilor de receptori histaminici H_2, deși nu există încă studii comparative cu IPP. Cu toate acestea, indicația lor principală rămâne în cazul pacientelor gravide, la care sunt prima linie de tratament, alături de antiacide[14,21].

Agenții antisecretori

Antagoniștii receptorilor histaminici H_2 (ARH_2)

Aceștia blochează competitiv secreția acidă stimulată de histamină și sunt reprezentați de cimetidină, ranitidină, famotidină și nizatidină. În general, sunt folosiți pentru ameliorarea simptomelor postprandiale – în cazul pacienților cu simptome ori leziuni de esofagită ușoare, sau înainte de culcare – pentru ameliorarea simptomelor nocturne, ca tratament adjuvant – în cazul pacienților la care nu au funcționat IPP. Deși tratamentul cu IPP este mai eficient, s-a demonstrat că ARH_2 prezintă o rată de vindecare a leziunilor de esofagită după 12 săptămâni de până la 90% în cazul esofagitei Los Angeles A/B și de 30-50% în cazul celei C/D (cu o medie de până la 60%)[2]. Deși administrarea cimetidinei și, într-o proporție mai mică, a ranitidinei, poate crește concentrația serică a fenitoinei, procainamidei, teofilinei sau warfarinei, ARH_2 sunt considerați siguri, având o rată a efectelor adverse de doar 4%[2,4]. Din păcate, a fost descris efectul de scădere a efectului ARH_2, cunoscut sub numele de tahifilaxie, după doar câteva săptămâni de utilizare, fenomen ce se menține chiar și după creșterea dozelor uzuale zilnice, motiv pentru care au un rol limitat în tratamentul de lungă durată al BRGE[2,14,21,89].

Inhibitorii pompei de protoni gastrice

Reprezintă prima linie terapeutică și cel mai eficient tratament antisecretor disponibil în momentul de față pentru forma moderat-severă a BRGE, atât pentru controlul simptomelor specifice și extraesofagiene, cât și pentru vindecarea leziunilor de esofagită, prevenirea recurențelor și complicațiilor BRGE (stricturi, esofag Barrett). Sunt disponibili șapte inhibitori ai pompei de protoni: lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, și dexlansoprazol. Există unele diferențe în ceea ce privește farmacocinetica sau farmacodinamica și, recent, s-a demonstrat că și al eficacității clinice, esomeprazolul fiind superior omeprazolului sau lansoprazolului în vindecarea esofagitei, în special formele mai severe (Los Angeles C/D)[90,91]. Comparativ cu ARH_2, aceștia au dovedit, după o perioadă de 12 săptămâni, o rată de 93% a vindecării leziunilor de esofagită (față de 60% în cazul ARH_2) și 77% în ameliorarea simptomatologiei (față de 47% în cazul ARH_2), existând totuși o recurență la aproximativ 70% dintre pacienți la 6 luni de la oprirea tratamentului[91]. Efectul debutează în general la 30-60 de minute după administrarea orală, prin blocarea ireversibilă a pompelor ATP-azei H^+/K^+, care sunt active secretor în momentul administrării. Deoarece nu toate pompele de protoni gastrice sunt active în același timp, se recomandă administrarea primei doze de IPP cu 30 de minute înainte de prima masă, când majoritatea glandelor sunt active, iar a doua doză, dacă încă este necesar, cu 30 de minute înainte de masa de seară. În acest fel, o singură doză de IPP este capabilă să mențină pH-ul intragastric >4 timp de 10-14 ore, față de 6-8 ore în cazul ARH_2. Există o variabilitate semnificativă a eficacității de la un pacient la altul, probabil pe seama activității diferite a enzimei de metabolizare CYP2C19. Din acest motiv, la pacienții cu simptome refractare, se poate schimba cu un IPP al cărui metabolism principal nu se bazează pe CYP2C19, cum este rabeprazolul. Tratamentul de întreținere le este recomandat pacienților cu simptomatologie recurentă, esofagită clasa Los Angeles C/D sau celor cu esofag Barrett, și trebuie realizat cu cea mai mică doză capabilă să amelioreze simptomatologia, doză la care este recomandat să se ajungă în maniera tip *step-down*, întrucât întreruperea bruscă a tratamentului determină hipersecreția acidă (*rebound*) și recurența simptomatologiei. Tratamentul cu IPP determină creșterea concentrației serice a gastrinei, dar aceasta revine la normal la 2-4 săptămâni de la întreruperea tratamentului[1,2,14,21,92-94].

Efectele tratamentului indelungat cu IPP

Deși pe terment scurt IPP sunt considerați siguri, putând asocia sindrom diareic, greață, dureri abdominale și migrene în <5% din cazuri, care dispar după oprirea tratamentului, o serie de studii observaționale (dar și un studiu randomizat ce a inclus peste 17 000 de pacienți) apărute în ultimul timp au demonstrat că tratamentul îndelungat se poate asocia cu o serie de efecte adverse severe, puse probabil pe seama scăderii producerii de acid clorhidric, hipergastrinemiei secundare sau prin reacții idiosincrazice[2].

- ***Osteoporoza***

Multiple studii retrospective, revizuiri sistematice de specialitate, un studiu prospectiv recent ce a inclus și urmărit peste 9 000 de pacienți timp de 10 ani și un studiu de tip caz-martor cu peste 13 000 de pacienți au demonstrat o asociere între consumul îndelungat al IPP și scăderea mineralizării osoase și un risc mai mare de producere a fracturilor non-traumatice de șold[2, 95-96]. Mecanismul cel mai probabil este prin scăderea absorbției calciului solubil sau prin alterarea transportorului de protoni al osteoclastelor. Aceste rezultate au dus la emiterea, de către Agenția pentru Alimente și Medicamente din SUA (*Food and Drug Administration* - FDA), în 2010, a unor atenționări (*black box*-uri), afișate pe fiecare cutie de IPP, care precizează riscul crescut la pacienții cu tratament îndelungat. Pentru minimizarea riscului de osteoporoză, se recomandă: 1) menținerea celei mai mici doze care ameliorează simptomatologia; 2) utilizarea cât mai frecventă a ARH_2 pentru pacienții cu simptome rare (<3/săptămână); 3) suplimentarea dietetică cu calciu si vitamina D; 4) oprirea fumatului. În ciuda acestor rezultate, nu s-a demonstrat încă o relație de cauzalitate, ci doar una de asociere[1,2,14,21,61].

- ***Infecțiile cu* Clostridioides difficile *și alte enterite infecțioase***

A fost identificată o asociere frecventă cu colita infecțioasă cu *C. difficile*, mai mare în cazul utilizării pantoprazolului. IPP facilitează trecerea *C. difficile* într-o stare vegetativă, mai rezistentă. De asemenea, există și un risc mai mare de recurență la pacienții cu tratament îndelungat cu IPP[2,61].

- ***Pneumonia comunitară***
- ***Creșterea frecvenței polipilor gastrici*** - un studiu prospectiv recent a demonstrat că tratamentul îndelungat cu IPP crește de până la 4 ori rata de detecție a polipilor de la nivelul fundului gastric, cel mai probabil prin hiperplazia celulelor parietale[2].
- ***Scăderea absorbției Fe*** - prin creșterea pH-ului gastric[1,2,8]
- ***Afectarea renală*** - determină o formă severă de nefrită interstițială printr-o reacție idiosincrazică rară[1,2,61].
- ***Scăderea absorbției vitaminei B_{12}*** - prin creșterea pH-ului gastric, scăderea eliberării acesteia din alimente sau generarea suprapopulării bacteriene intestinale (ducând la creșterea consumului de vitamina B_{12})[1,2].
- ***Hipomagneziemia*** - au fost descrise în literatură cazuri de hipomagneziemie severă la acești pacienți, dar toate s-au corectat după sistarea tratamentului cu IPP. Mecanismul nu a fost descoperit încă[8,21].
- **Folosirea concomitentă cu clopidogrelul** - acesta este metabolizat hepatic de aceeași izoenzimă a complexului citocromului P450, CYP2C19, dar nu s-a observat scăderea eficacității sau a concentrației serice a clopidogrelului la pacienții tratați concomitent cu IPP[1,2,21,61].
- ***Hipergastrinemia*** - gastrina are efect de promovare a creșterii celulare asupra celulelor pancreatice, gastrice și colonice, dar studiile populaționale nu au arătat un risc mai mare de a dezvolta neoplasme la acest nivel[8,21,61].

Blocantele competitive ale potasiului

Reprezintă o nouă clasă de agenți terapeutici antisecretori, care, spre deosebire de IPP, inhibă reversibil pompa ATP-aza H^+/K^+ prin mecanism competitiv cu K^+. Aceștia sunt reprezentați de soraprazan, revaprazan, linaprazan și vonoprazan și, deși studiile inițiale arată rezultate promițătoare, deocamdată au fost validați pentru utilizare doar în Japonia și Coreea de Sud [8,21].

Medicamentele prochinetice

Deoarece simptomele și leziunile din cadrul BRGE sunt agravate de prezența conținutului gastric la nivelul esofagului distal, s-a presupus că medicația prochinetică va fi eficientă în ameliorarea acestora. Există mai mulți agenți aprobați, precum betanecolul (un parasimpatomimetic), metoclopramida și domperidona (antagoniști ai dopamidei) și cisaprida sau prucaloprida (agoniști ai receptorilor serotoninei). Dintre acestea, metoclopramida este cel mai utilizat, deoarece s-a demonstrat că duce la creșterea tonusului SEI și ameliorează peristaltica esofagiană și golirea gastrică. Acestea nu au efect asupra vindecării leziunilor de esofagită și au fost descrise numeroase efecte

TABELUL 4. Principalii agenți medicamentoși folosiți în tratamentul BRGE[1,2,8,14,21]

	Medicament		Doză	Mențiuni
Antiacide	Derivați ai alginatului			• RA: diaree, constipație, greață, vărsături Administrare la nevoie, ca monoterapie sau în combinație cu un IPP
	$Al(OH)_3$, $Mg(OH)_2$, $CaCO_3$, $NaHCO_3$			
Protectoare ale mucoasei gastrice	Sucralfat		1 g la 6 ore	Poate fi folosit ca monoterapie sau în combinație cu un IPP Momentan este tratamentul de prima linie în cazul pacientelor gravide
Antisecretoare	ARH_2	Famotidină	20 mg la 12 ore	Poate fi folosit ca monoterapie sau în combinație cu un IPP
		Cimetidină	400 mg la 12 ore	
		Nizatidină	150 mg la 12 ore	
	IPP	Omeprazol	20 mg/zi	• Administrarea unei doze duble nu aduce niciun beneficiu dovedit, deși este frecvent utilizată • RA: diaree, migrenă, constipație, meteorism abdominal
		Esomeprazol	40 mg/zi	
		Pantoprazol	40 mg/zi	
		Lansoprazol	30 mg/zi	
		Rabeprazol	20 mg/zi	
Agenții care scad frecvența tLESR	Baclofen		10-20 mg la 8 ore	• RA: confuzie, somnolență, amețeli, insomnie • Încă nu a fost aprobat de FDA ca tratament pentru BRGE
Prochinetice	Metoclopramidă		5-10 mg la 6-8 ore	

adverse asociate, precum somnolență, agitație, iritabilitate, depresie, reacții distonice și dischinezie tardivă (metoclopramidă), hiperprolactinemie (domperidonă) și aritmii cardiace severe (cisapridă). De aceea, este recomandată utilizarea acestora doar la pacienții cu evacuare gastrică întârziată dovedită și doar în asociere cu IPP[1,2,5,97].

Inhibitorii tLESR

Baclofenul, un agonist al GABA, folosit inițial pentru tratamentul spasticității, s-a dovedit că are efect inhibitor asupa căii eferente vagale implicate în tLESR, reducând astfel numărul episoadelor de reflux postprandial, nocturn și simptomatologia. Acesta este singurul tratament aprobat specific pentru scăderea frecvenței tLESR, ce poate fi folosit în doze de până la 20 mg de 3 ori/zi la pacienții cu simptome persistente, în ciuda tratamentului adecvat cu IPP. Deoarece reușește să treacă bariera hemato-encefalică, baclofenul generează frecvent reacții adverse neurologice, precum somnolență, amețeli, greață, vărsături. Pentru a le combate, au fost dezvoltați lesogaberan, arbaclofen și placarbil. Aceștia se află în studii clinice, care încă nu au arătat un beneficiu în ameliorarea simptomatologiei sau a leziunilor de esofagită[1,2,5,8,21].

Medicamentele care ameliorează hipersensibilitatea esofagiană

Deoarece o parte din pacienții cu BRGE (Tabelul 1) prezintă hipersensibilitate esofagiană și un prag mai scăzut la care resimt durerea toracică și pirozisul, au fost încercate mai multe tratamente pentru ameliorarea acestui fenomen. În acest scop, antidepresivele triciclice precum trazodona (un antagonist și un inhibitor al recaptării serotoninei) sau citalopram (un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei) au fost studiate și și-au dovedit eficiența în ameliorarea durerii toracice, disfagiei, pirozisului și/sau regurgitării la pacienții cu răspuns incomplet la IPP[1,5].

Tratamentul intervențional

La majoritatea pacienților, simptomele și leziunile endoscopice din cadrul BRGE se rezolvă ușor cu tratament medical, iar terapiile anti-reflux invazive nu sunt nici necesare, și nici dorite de pacienți. Cu toate acestea, BRGE este o boală cronică, iar pacienții necesită adesea tratament medicamentos prelungit, care este atât incomod, dar și asociat cu o serie de riscuri. Esofagita severă nu se vindecă complet de cele mai multe ori sub nicio terapie medicamentoasă, iar studiile au demonstrat că aceasta revine rapid la majoritatea pacienților atunci când tratamentul este oprit. Înainte de apariția IPP, eșecul la terapia medicamentoasă era principala indicație pentru intervenția chirurgicală anti-reflux. Astăzi, totuși, terapia cu IPP este atât de eficientă încât eșecul acesteia ar trebui să ridice suspiciunea unei alte patologii. În mod paradoxal, pacienții care răspund cel mai bine la intervenția chirurgicală anti-reflux sunt cei cu simptome tipice de BRGE și cei care răspund bine la IPP.

Procedurile endoscopice

Acestea au fost dezvoltate în ultimii 20 de ani ca soluție pentru pacienții cu simptome refractare la tratamentul cu IPP și care nu doresc sau nu pot suporta o intervenție chirurgicală. Acestea funcționează în principal prin augmentarea JEG. Deși au fost testate și scoase pe piață numeroase dispozitive și tehnici endoscopice, s-a demonstrat că acestea nu funcționau la standardele promise, erau dificil de pus în practică pe scară largă, nu aduceau un beneficiu în plus pacienților sau chiar erau însoțite de reacții adverse severe. Din acest motiv, majoritatea acestora au fost interzise și retrase de pe piață, la ora actuală rămânând disponibile doar două: dispozitivele de tip Stretta (Restech, Houston, TX), care utilizează radiofrecvența pentru a crește musculatura JEG, și fundoplicatura transorală (*transoral incisionless fundoplication* – TIF), care presupune atașarea unei porțiuni din stomacul proximal în jurul JEG printr-o serie de elemente de fixare în forma literei T. Totuși, chiar și pentru acestea, rezultatele ultimelor studii ce au evaluat eficiența lor au avut rezultate contradictorii și, din această cauză, ultimul ghid al Colegiului American de Gastroenterologie din 2021 recomandă efectuarea TIF doar în cazul pacienților ce refuză intervenția chirurgicală și care nu prezintă esofagită severă (LA C/D) sau hernie hiatală <2 cm[2,8,14,21].

Intervenții chirurgicale

- *Fundoplicatura laparoscopică*

Această este singura intervenție care corectează mecanic mecanismele fiziopatologic implicate în BRGE și care, în teorie, elimină nevoia de tratament îndelungat cu IPP și, de aceea, este considerată astăzi intervenția chirurgicală „standard de aur". Aceasta funcționează prin reducerea HTH (dacă există), reconstrucția hiatusului diafragmatic, consolidarea SEI și învelirea porțiunii superioare a stomacului în jurul esofagului inferior, proceduri care determină scăderea frecvenței tLESR și creșterea presiunii bazale a SEI. În prezent, cele mai frecvente intervenții sunt fundoplicatura Nissen (ce realizează învelirea esofagului inferior pe toată circumferința acestuia) și fundoplicatura Toupet (efectuată pe doar 270°). Evaluarea preoperatorie include efectuarea EDS, pentru excluderea stenozelor esofagiene, a displaziei de grad înalt sau chiar a neoplaziei, și a radiografiei de tipul tranzit baritat esofagian, pentru excluderea unei HTH ireductibile sau a unui esofag scurt (în acest caz, în prealabil este necesară efectuarea procedurii de tip Collins, pentru elongarea acestuia și evitarea menținerii în tensiune a fundoplicaturii). La acestea este obligatoriu să se adauge manometria esofagiană, întrucât disfuncția motorie severă reprezintă o contraindicație relativă, iar absența motilității, o contraindicație absolută a fundoplicaturii. Rezultatele fundoplicaturii laparoscopice depind de operator, în general, iar pacienții trebuie să fie informați obligatoriu cu privire la eventualele efecte adverse, precum disfagia și imposibilitatea de a eructa sau de a vomita, și la eventualele complicații postoperatorii, precum hernierea acesteia, HTH paraesofagiană sau înfășurarea prea strânsă ori incorect poziționată. Din această cauză, intervențiile chirurgicale de acest gen se adresează, în general, pacienților care nu doresc sau nu tolerează tratamentul cronic cu IPP, celor cu simptomatologie persistentă, în ciuda tratamentului corect și maxim cu IPP, cu HTH >5 cm sau cu leziuni de esofagită clasa LA C/D, ce nu se vindecă sub tratamentul cu IPP. Studiile prospective au arătat că intervențiile de acest tip sunt cel puțin la fel de eficiente precum tratamentul cu IPP, având o rată de ameliorare a simptomelor la 5 ani de >90%[98,99]. Chiar și așa, fundoplicatura nu este o metodă care garantează un tratament permanent, dar asigură ameliorarea simptomatologiei o perioadă de 20-30 de ani[2,5,8,14,21,100,101].

- *Augmentarea esofagiană magnetică*

Folosește un ansamblu de sfere magnetice din titan, poziționat pe exterior, în jurul SEI, și care, prin atracția lor magnetică, ajută la închiderea mai etanșă a acestuia. Este o metodă reversibilă, rapidă, minim invazivă și reprezintă o alternativă a fundoplicaturii laparoscopice la pacienții cu esofagită LA A/B, HTH >3 cm sau la cei cu obezitate morbidă. Cea mai frecventă reacție adversă asociată este disfagia[5,8,14,21].

- *Bypassul gastric laparoscopic în Y de tip Roux*

Obezitatea crește de șase ori riscul de apariție a BRGE și face în același timp dificilă efectuarea unei fundoplicaturi Nissen. Mai mult decât atât, presiunea intraabdominală crescută la această categorie de pacienți poate duce la complicații postoperatorii, precum ruperea sau hernierea acesteia. În aceste cazuri trebuie luat în considerare bypassul gastric laparoscopic în Y *à la* Roux, având rezultate satisfăcătoare[5,8,21].

Istoria naturală

Până la ora actuală există doar câteva studii prospective care au urmărit evoluția pacienților cu BRGE și, chiar și în rândul acestora, rezultatele sunt contradictorii: în unele cazuri, s-a observat progresia către forma erozivă sau chiar esofagul Barrett, pe când în altele a fost descrisă chiar regresia leziunilor de esofagită. O cauză a acestor rezultate contradictorii este reprezentată și de consumul excesiv și nedeclarat de IPP. Mai mult decât atât, pe parcursul ultimilor 25 de ani s-a observat creșterea incidenței în țările vestice a adenocarcinomului esofagian, al cărui principal factor de risc este BRGE cu evoluție îndelungată (15-20 de ani). În același timp, incidența carcinomului scuamos esofagian a scăzut, pe fondul limitării consumului de tutun şi alcool, în special în rândul bărbaţilor[1,2,8,21].

Complicaţiile BRGE

Stenozele peptice

Apar prin fibrozarea leziunilor de esofagită în timpul vindecării acestora. Apar la până la 23% dintre pacienţii cu BRGE netratată şi se manifestă în principal prin disfagie la solide[8,14]. În momentul diagnosticului trebuie excluse celelalte cauze ale acestora, precum: esofagita eozinofilică, neoplaziile, patologiile dermatologice (lichen plan) sau stenozele post-caustice. Tratamentul include, de obicei, medicaţie antisecretorie şi dilatarea acestora, în şedinţe repetate, cu bujii de tip Savary sau cu ajutorul balonului de dilatare esofagiană. În cazul eşecului acestora, trebuie luat în considerare injectarea intralezională cu corticosteroizi (triamcinolonă) sau montarea endoscopică a unei endoproteze esofagiene autoexpandabile[8,14,21,61].

Ulceraţiile, perforaţia şi hemoragia esofagiană

Sunt cele mai frecvente complicaţii non-maligne, responsabile de până la 0,46 decese/100 000 de locuitori.[1,2,8,14].

Esofagul Barrett

Vezi Fig. 1.

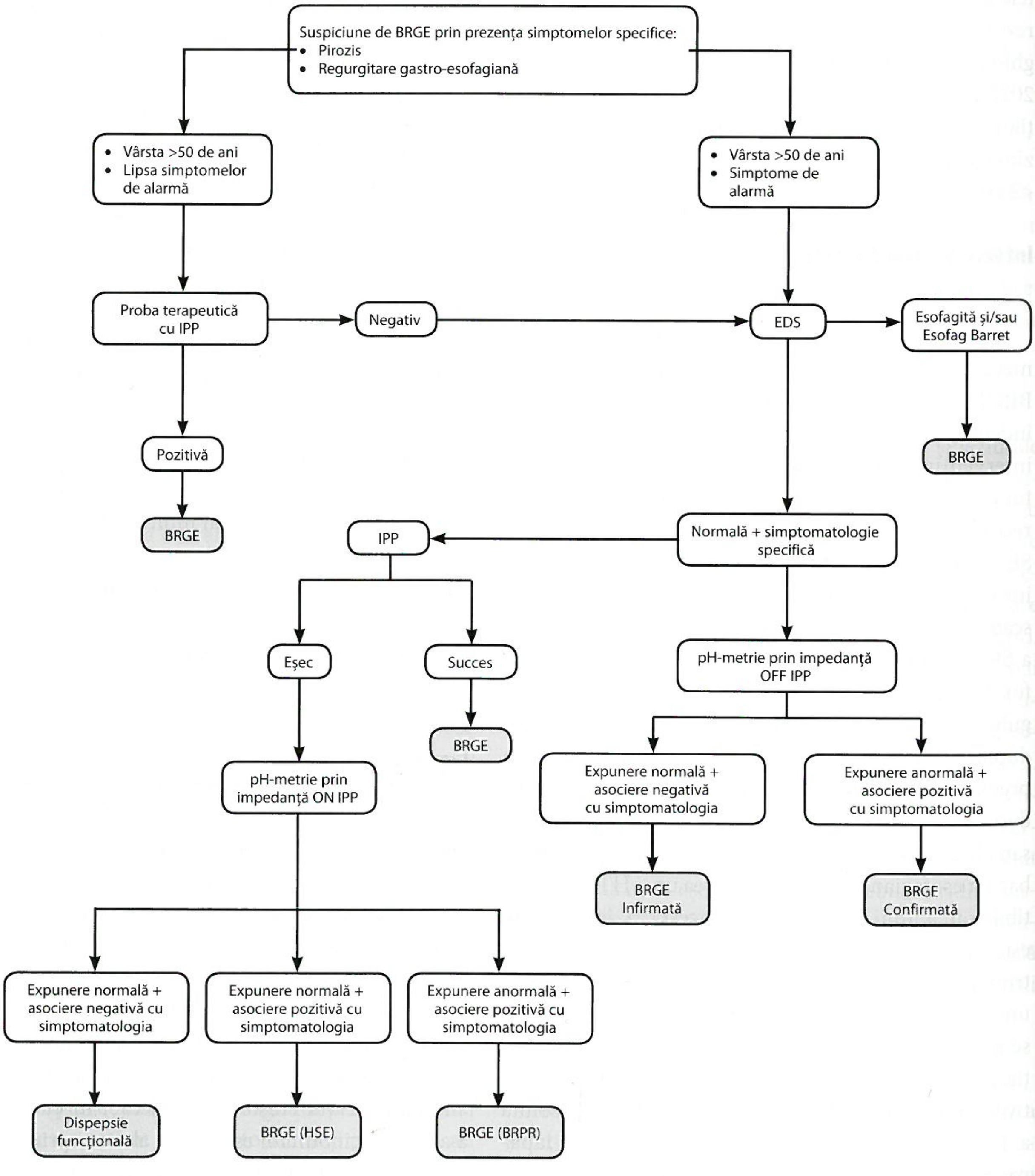

Suspiciune de BRGE prin prezenţa simptomelor specifice:
• Pirozis
• Regurgitare gastro-esofagiană
• Vârsta >50 de ani
• Lipsa simptomelor de alarmă
• Vârsta >50 de ani
• Simptome de alarmă
Proba terapeutică cu IPP
Negativ
EDS
Esofagită şi/sau Esofag Barret
Pozitivă
BRGE
BRGE
IPP
Normală + simptomatologie specifică
Eşec
Succes
BRGE
pH-metrie prin impedanţă OFF IPP
pH-metrie prin impedanţă ON IPP
Expunere normală + asociere negativă cu simptomatologia
Expunere anormală + asociere pozitivă cu simptomatologia
BRGE Infirmată
BRGE Confirmată
Expunere normală + asociere negativă cu simptomatologia
Expunere normală + asociere pozitivă cu simptomatologia
Expunere anormală + asociere pozitivă cu simptomatologia
Dispepsie funcţională
BRGE (HSE)
BRGE (BRPR)

FIGURA 1. Algoritmul de diagnostic al BRGE[1,2,8,21]

Bibliografie

1. Podolsky DK, Fitz JG, Kalloo AN, et al. Yamada's Textbook of Gastroenterology: 2 Vol. Set. 6th ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons; 2015.
2. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease – 2 vol. set: Pathophysiology, diagnosis, management. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier – Health Sciences Division; 2020.
3. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1179-1187.e3.
4. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996;25(1):75–102.
5. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ.* 2020; 3786.
6. Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am.* 2015;95(3):515–25.
7. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al., the Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20.
8. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet.* 2013;381(9881):1933–42.
9. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–62.
10. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368–79.
11. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: Where Rome, Lyon, and Montreal meet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):767–76.
12. Mittal RK. Montreal, Rome, and Lyon consensus: Will they resolve the conundrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2021;161(6):1776–9.
13. Dent J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710–7.
14. Fass R. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1207–16.
15. Dent J, Becher A, Sung J. Systematic review: patterns of reflux induced symptoms and esophageal endoscopic findings in largescale surveys. *Clin Gastro and Hepatology.* 2012;10:863–73.
16. Ronkainen J, Aro P, Storksrubb T. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a kalixanda study report. *Scan J Gastro.* 2005;40:275–85.
17. Zou D, He J, Ma X. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of GI diseases in China (SILC). *Scand J Gastro.* 2011;46:133–41.
18. Clarrett DM, Hachem C, Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med.* 2018 May-Jun;115(3):214-218.
19. Hsu CS, Wang PC, Chen JH. Increasing insulin resistance is associated with increased severity and prevalence of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol.* 2011;34:994–1004.
20. Kandulski A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(4):402–7.
21. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56.
22. El-Serag HB, Petersen NJ, Caster J. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology.* 2004;126:1692–9.
23. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1383-1391.e5.
24. Flint PW, Cummings CW. Cummings otolaryngology – head and neck surgery. London, England: *Mosby*; 2010.
25. Sharma VK. Role of endoscopy in GERD. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(1):39–46.
26. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(30):3745–9.
27. Dodds W, Dent J, Hogan W. Mechanisms of gastro-esophageal reflux in normal human subjects. *J Clin Invest.* 1980;65:256–67.
28. Mittal R, Balaban D. The esophagogastric junction. *N Engl J Med.* 1997;336:924–32.
29. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;154(2):277–88. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047
30. Helm J, Dodds W, Pek L. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med.* 1984;310:284–8.
31. Savarino E, Gemignani L, Pohl D. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:476–86.

32. Blevins CH, Iyer PG, Vela MF, Katzka DA. The esophageal epithelial barrier in health and disease. *Clinical Gastro and Hepatology*. 2018;16:608–17.

33. Marcinkiewicz M, Han K, Zbroch T. The potential role of the esophageal pre-epithelial barrier components in the maintenance of integrity of the esophageal mucosa in patients with endoscopically negative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1652–60.

34. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:873–82.

35. Layden T, Schmidt L, Agone L. Rabbit esophageal cell cytoplasmic pH regulation: role of Na^+-H^+ antiport and Na^+-dependent HCO_3 – transport systems. *Am J Physiol*. 1992;263:G407-413.

36. Zheng Z, Shang Y, Wang N, et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Int J Biol Sci*. 2021;17(15):4154–64.

37. Mittal RK, Karstens A, Leslie E. Ambulatory high-resolution manometry, LES lift and transient LES relaxation. *Neurogastroenterology Motil*. 2012;24:40–6.

38. Roman S, Holloway R, Keller J. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2).

39. Herwaarden M, Samsom M, Smout A. Excess gastro-esophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxation. *Gastroenterology*. 2000;119:1439–46.

40. Auteri M, Zizzo MG, Serio R. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: from motility to inflammation. *Pharmacol Res*. 2015;93:11–21.

41. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2569–74.

42. Trudgillnj R. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J*. 2001;96.

43. Bredenoordaj F. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol*. 2012;24(1).

44. Rohof WOA, Boeckxstaens GEE, Hirsch DP. High-resolution esophageal pressure topography is superior to conventional sleeve manometry for the detection of transient lower esophageal sphincter relaxations associated with a reflux event: Detection of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(5):427-e173.

45. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1961–72.

46. Taunk J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154:277–88.

47. Menezes MA, Herbella F. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg*. 2017;41:1666–71.

48. Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2380–6.

49.Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006;130:639–49.

50. Beaumont H, Bennink RJ, De Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59:441–51.

51. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96.

52. Kohn GP, Price RR, DeMeester SR, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc*. 2013;27(12): 4409–28.

53. Kahrilas PJ, Mccoll K, Fox M. The acid pocket: a target for treatment of reflux disease? *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1058–64.

54. Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee TJ. BRAVO Capsule placement in the gastric cardia:
a novel method for analysis of proximal stomach acid environment. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1721–7.

55. Holloway RH, Boeckxstaens GE, Penagini R. Objective definition and detection of transient lower esophageal sphincter relaxation revisited: is there room for improvement? *Neuro Gastroenterol Motil*. 2012;24:54–60.

56. Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep*. 2019;92:321–5.

57. Shetler KP, Bikhtii S, Triadafilopoulos G. Ineffective esophageal motility: clinical, manometric, and outcome characteristics in patients with and without abnormal esophageal acid exposure. *Dis Esophagus*. 2017;30:1–8.

58. Mello MD, Shriver AR, Li Y, et al. Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:292–8.

59. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:18–37.
60. Penaginir B. The role of delayed gastric emptying and impaired oesophageal body motility. *Best Pract Res Clin.* 2010;24.
61. Chen J, Brady P. Gastroesophageal reflux disease: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(1):20–8.
62. Numans ME, Lau J, De Wit NJ. Short-term treatment with protonpump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A metaanalysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):518–27.
63. Vakil N, Van Zanter SV, Kahrilas P. The Montreal definition and classification of GERD: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900–20.
64. Fassr A. Noncardiac chest pain: diagnostic evaluation. *Dis.* 2012;25.
65. Akinsiku O, Yamasaki T, Brunner S, et al. High resolution versus conventional esophageal manometry in the assessment of esophageal motor disorders in patients with non-cardiac chest pain. *Neuro Gastroenterol Motil.* 2018;30.
66. Herregods T, Bredenoor AJ, Oors JM, Bogte A, Smout A. Determinants of the association between non-cardiac chest pain and reflux. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1671–7.
67. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut.* 2005;54(4):449–54.
68. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology.* 2010;139(3):754–62.
69. Fontana GA, Pistolesi M. Cough. 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax.* 2003;58(12):1092–5.
70. Pearsonjp P. Review article: reflux and its consequences – the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. In: Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP). Kingston-upon-Hull, UK; 2010.
71. Fletcher KC, Goutte M, Slaughter JC, Garrett CG, Vaezi MF. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms: patients with extraesophageal symptoms. *Laryngoscope.* 2011;121(12):2561–5.
72. Emilsson OI, Janson C, Benediktsdottir B. Nocturnal gastroesophageal reflux, lung function, and symptoms of obstructive sleep apnea: results from an epidemiologic survey. *Respir Med.* 2012;106:459–66.
73. Kuribayashi S, Kusano M, Kawamura O, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome: Mechanism of GER in patients with OSA. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(6):611-e172.
74. Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):302–18.
75. Sharma P, Wani S, Rastogi A, et al. The diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: a blinded, prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(3):525–32.
76. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–28; quiz 329.
77. Zerbibf R, Varanness BD. Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clin Gastroenterol.* 2013;11.
78. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):55.
79. Singhal V, Khaitan L. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis and patient selection. *Indian J Surg.* 2014;76(6):453–60.
80. Alzubaidi M, Gabbard S. GERD: Diagnosing and treating the burn. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(10):685–92.
81. El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut.* 2008;57(3):281–4.
82. Iovinop A. Abnormal esophageal acid exposure is common in morbidly obese patients and improves after a successful Lap-band system implantation. *Surg.* 2002;16.
83. Marie I, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Levesque H. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006
84. Mehta RS, Nguyen LH, Ma W, Staller K, Song M, Chan AT. Association of diet and lifestyle with the risk of gastroesophageal reflux disease symptoms in US women. *JAMA Intern Med.* 2021;181(4):552–4.
85. Kaltehbach T, Crockett S, Gerson L. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(5):AB134.
86. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):171–7.

87. Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial „acid pocket" in symptomatic GERD patients: Gaviscon Double Action Liquid and the 'acid pocket.' *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(1):59–66.

88. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJPM, et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1585–91.

89. McRorie JW, Kirby JA, Miner PB. Histamine2-receptor antagonists: Rapid development of tachyphylaxis with repeat dosing. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5(2):57–62.

90. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):656–65.

91. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):575–83.

92. Zajac P, Holbrook A, Super ME, Vogt M. An overview: Current clinical guidelines for the evaluation, diagnosis, treatment, and management of dyspepsia. *Osteopat Fam Phys.* 2013;5(2):79–85.

93. Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):800-808.e7.

94. Katz PO, Johnson DA, Levine D, et al. A model of healing of Los Angeles grades C and D reflux oesophagitis: is there an optimal time of acid suppression for maximal healing? Acid suppression and healing of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):443–7.

95. Fraser L-A, Leslie WD, Targownik LE, et al., CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1161–8.

96. Ozdil K, Kahraman R, Sahin A, al. Bone density in proton pump inhibitors users: a prospective study. *Rheumatol Int.* 2013;33(9):2255–60.

97. Kessing BF, Smout AJPM, Bennink RJ, et al. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1079–86.

98. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE. Continued (5-year) follow-up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg.* 2001;192:172–9.

99. Galmiche JP, Hatebakk JH, Attwood S. Laparoscopic antireflux surgery esomeprazole treatment for chronic GERD. The LOTUS randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2011;305:1969–77.

100. Engstrom C, Cai W, Irvine T. Twenty years of experience with laparoscopic anti-reflux surgery. *Br J Surg.* 2012;99:1415–21.

101. Neuvonen P, Sand J, Matikainen M, Rantanen T. Does Nissen fundoplication provide lifelong reflux control? Symptomatic outcome after 31-33 years. *World J Surg.* 2017;41(8):2046–52.

ESOFAGITELE

Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu

Esofagul Barrett

Definiție

Esofagul Barrett (EB) este definit de metaplazia intestinală a mucoasei esofagului distal, respectiv înlocuirea epiteliului scuamos cu epiteliu columnar. EB este o leziune premalignă, cu risc de evoluție către adenocarcinom esofagian[1].

EB este descoperit deseori întâmplător, în timpul investigațiilor endoscopice, mai ales la pacienții de sex masculin, cu vârsta peste 50 de ani. Prevalența EB în Statele Unite ale Americii este estimată la 5,6% din populație, fiind mai crescută în rândul populației asiatice sau hispanice decât în cea afro-americană[2].

Dintre factorii de risc cunoscuți pentru apariția EB enumerăm prezența bolii de reflux gastroesofagian, obezitatea cu dispunere centrală, hernia hiatală, fumatul și istoricul familial de EB. Infecția cu *Helicobacter pylori* pare să aibă un rol protector în apariția EB, posibil prin scăderea secreției acide, secundar atrofiei gastrice[2].

Tabloul clinic

Este nespecific. Pacienții cu EB pot prezenta simptomatologie de tip dispeptic, cu pirozis sau regurgitație acidă. De asemenea, pot evolua către complicații precum stricturi esofagiene, ulcerații esofagiene sau, rar, sângerare digestivă. În aceste cazuri, pacienții pot acuza disfagie sau odinofagie[2].

Conform ghidurilor actuale, pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de EB sunt necesare prelevarea de probe bioptice, de cale endoscopică, de la nivelul mucoasei cu aspect macroscopic sugestiv de EB (culoare roșiatică), și examenul histopatologic, cu evidențierea epiteliului columnar intestinal, pe o lungime de cel puțin 10 mm[3]. Sunt recomandate biopsii seriate din cele patru cadrane ale calibrului esofagian, adiacente joncțiunii eso-gastrice, prelevate la distanțe de 20 mm între ele[3]. Atât Ghidul American, cât și cel European de Gastroenterologie recomandă, pentru pacienții la care examenul histopatologic a identificat orice grad de displazie, necesitatea confirmării acestui rezultat de către al doilea anatomopatolog, cu experiență în patologia gastrointestinală[4,5]. Pentru caracterizarea endoscopică a EB se folosește clasificarea Praga, care notează lungimea celui mai lung segment al epiteliului columnar și lungimea segmentului cu epiteliul columnar dispus circumferențial. În funcție de lungimea maximă a epiteliului columnar, EB se clasifică în două variante: EB cu segment scurt (1-3 cm) și EB cu segment lung (>3 cm)[3].

Tratamentul

Tratamentul pacienților cu EB implică tratament medicamentos, endoscopic și chirurgical. Conform datelor din literatura de specialitate, la toți pacienții cu EB se recomandă tratament cu o doză zilnică de inhibitori de pompă de protoni (IPP), atât pentru ameliorarea simptomatologiei, cât și pentru a preveni evoluția către adenocarcinom esofagian[5]. De asemenea, Ghidul American de Gastroenterologie sugerează posibilitatea creșterii dozei de IPP la pacienții cu simptome persistente[5]. În ciuda ipotezelor conform cărora antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) ar putea reduce riscul de transformare malignă a EB, ghidurile actuale nu recomandă tratamentul cu AINS la acești pacienți[5].

Tratamentele endoscopice au revoluționat managementul terapeutic al pacienților cu EB, prin abordarea eficientă, minim invazivă, ce permite evitarea morbidității și mortalității asociate esofagectomiei[5]. Utilizarea acestor tratamente se bazează pe constatarea conform căreia pacienții cu EB și displazie de grad înalt, precum și cei cu tumori limitate la nivelul mucoasei, au un risc foarte scăzut de mestatazare ganglionară[5]. Practica uzuală include rezecția endoscopică a leziunii, urmată de tehnici ablative precum ablația cu radiofrecvență (RFA) sau crioterapia, pentru a obține eradicarea completă a displaziei[5]. Ghidul American de Gastroenterologie sugerează utilitatea tratamentului endoscopic și la pacienții cu EB și displazie de grad scăzut, pentru a evita progresia către displazie de grad înalt sau adenocarcinom esofagian[5].

Tratamentul chirurgical este reprezentat de esofagectomie și se recomandă la pacienții cu tumori care au depășit submucoasa[5].

Conform Ghidului European de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, monitorizarea pacienților cu EB implică reevaluarea prin endoscopie digestivă superioară la intervale de timp variabile, în funcție de lungimea segmentului cu mucoasă columnară, dar și de prezența/absența displaziei:

- Linia Z neregulată, segment de mucoasă cu epiteliu columnar <1 cm: nu necesită supravegere endoscopică[4].
- Segment de mucoasă cu epiteliu columnar de 1-3 cm: reevaluare endoscopică la 5 ani[4].
- Segment de mucoasă cu epiteliu columnar de 3-10 cm: reevaluare endoscopică la 3 ani[4].
- Segment de mucoasă cu epiteliu columnar >10 cm: se recomandă îndrumarea pacienților către centre specializate pentru EB[4]. Limita de 10 cm pentru trimiterea către un centru de experți pentru EB se bazează pe constatarea conform căreia, la această categorie de pacienți, riscul de progresie către adenocarcinom esofagian este comparabil cu cel al pacienților la care examenul histopatologic a identificat displazie de grad scăzut. La pacienții cu orice grad de displazie, indiferent de lungimea segmentului cu mucoasă columnară, se recomandă, de asemenea, îndrumarea către un centru de experți[4].

La pacientul cu vârsta >75 de ani la momentul ultimei evaluări endoscopice de supraveghere, la care examenele histopatologice anterioare nu au identificat modificări displazice, se recomandă întreruperea strategiei de screening secundar[4].

Alte esofagite

Esofagita eozinofilică

Esofagita eozinofilică este o boală inflamatorie cronică a esofagului, mediată imun. Poate afecta atât copiii, cât și adulții, prevalența acesteia fiind estimată la aproximativ 34,4 cazuri /100 000 locuitori în Europa și America de Nord[6].

Mecanismele fiziopatologice ale acestei afecțiuni sunt incomplet elucidate, fiind incriminată interrelația dintre predispoziția genetică șipolik o serie de triggere, precum laptele sau grâul[6]. Printre factorii de risc se numără utilizarea de antibiotice sau antiacide în timpul copilăriei[7]. În schimb, alăptarea maternă și infecția cu *Helicobacter pylori* par să aibă un efect protector[7]. Nu este clar însă dacă acest efect protector se datorează imunomodulării induse de *Helicobacter pylori*[7].

Histologic, se constată infiltrarea mucoasei esofagiene cu o populație mixtă de granulocite (eozinofile, mastocite, bazofile). Inflamația cronică poate conduce în timp la modificări fibrotice ale esofagului[6].

Manifestările clinice ale pacienților cu esofagită eozinofilică variază în funcție de vârstă. Astfel, adulții tineri și adolescenții acuză adesea disfagie și blocarea (impactarea) alimentelor la nivel esofagian, iar copiii mici – refuzul alimentației, pirozis, regurgitații acide, vărsături sau durere abdominală[6,7]. Istoricul de comorbidități atopice (de exemplu, astm bronșic, dermatită atopică, rinită alergică etc.) și antecedentele familiale de esofagită eozinofilică pot ridica suspiciunea prezenței acestei afecțiuni[7]. Disfagia la alimentele solide este cel mai frecvent simptom prezent la pacienții cu esofagită eozinofilică[7]. Până la 15% dintre pacienții evaluați endoscopic pentru disfagie au esofagită eozinofilică[7]. Dismotilitatea esofagiană identificată la aceștia poate fi explicată prin infiltrarea eozinofilică a straturilor musculare ale peretelui esofagian[7].

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine este necesară evaluarea prin endoscopie digestivă superioară, prelevarea de biopsii multiple și examenul anatomopatologic[7]. Aspectele endoscopice sugestive pentru esofagita eozinofilică sunt prezența unor inele concentrice, șanțuri liniare sau stricturi, reducerea vascularizației mucoasei[7]. Colegiul American de Gastroenterologie recomandă obținerea a cel puțin șase probe bioptice, atât din esofagul distal, cât și din cel proximal[8]. Pe de altă parte, aspectul endoscopic normal nu exclude esofagita eozinofilică. La aproximativ 10-25% dintre pacienții cu această afecțiune, examenul endoscopic poate fi normal[8]. Diagnosticul pozitiv este stabilit de examenul histopatologic, care identifică ≥15 eozinofile per câmp[7]. De asemenea, este necesar să se excludă alte afecțiuni care se pot asocia cu eozinofilie esofagiană, precum boala de reflux gastro-esofagian, infecții parazitare și fungice, vasculita alergică, boala Crohn, acalazia, hipersensibilitatea la medicamente etc[9]. La aproximativ 50-60% dintre pacienții cu esofagită eozinofilică se pot identifica și niveluri serice crescute ale IgE[10].

Managementul terapeutic al pacienților cu esofagită eozinofilică include o serie de restricții dietetice, tratamentul medicamentos și tratamentul endoscopic.

În prezent, există trei abordări dietetice la acești pacienți: dieta elementară (consumul unor formule alimentare lichidiene bazate pe aminoacizi), eliminarea empirică a unor alimente din dietă sau eliminarea unor alimente conform testelor alergologice[6]. Dintre acestea, cel mai frecvent se utilizează restricționarea consumului a șase grupe de alimente: lapte, grâu, ouă, soia, alune/nuci și pește/crustacee[6]. Această măsură dietetică s-a asociat cu un răspuns histologic eficient la aproximativ 68% dintre pacienți[11].

Clasele de medicamente utilizate la pacienții cu esofagită eozinofilică sunt inhibitorii de pompă de protoni (IPP) și corticosteroizii topici (fluticazonă 440-880 μg × 2/zi sau budesonidă 1-2 mg × 2/zi)[6]. Conform datelor actuale, IPP au dovedit efecte antiinflamatoare independente de suprimarea secreției acide: inhibarea funcției celulelor imune, reducerea expresiei citokinelor proinflamatorii, proprietăți antioxidante[12]. În prezent, IPP sunt considerați terapia de prima intenție la pacienții cu esofagită eozinofilică. În ceea ce privește eficacitatea acestor medicamente, nu s-au identificat diferențe între administrarea într-o doză unică zilnică *vs.* administrarea fracționată în două doze și nici între diferitele tipuri de IPP[6]. Cu toate acestea, tratamentul cu IPP poate fi mai puțin eficient la pacienții care nu au răspuns la terapia dietetică sau la corticosterozii topici, precum și la cei cu fenotip fibro-stenozant[6]. În ceea ce privește tratamentul cu corticosteroizi topici, datele actuale sugerează un profil bun de siguranță, cu absorbție sistemică minimă[6]. În ciuda răspunsului histologic, ce poate ajunge până la 71%, nicio formulă topică nu a fost aprobată specific pentru tratamentul esofagitei eozinofilice în Statele Unite ale Americii, în timp ce Agenția Europeană pentru Medicamente a aprobat utilizarea comprimatelor orodispensabile de budesonidă la adulții cu această afecțiune[6].

La pacienții cu stricturi esofagiene se pot efectua ședințe repetate de dilatare endoscopică. În mod ideal, înainte de începerea acestora ar trebui să se obțină controlul inflamației esofagiene prin tratament medicamentos. Însă, în context de neaderență la terapia medicală, stenoză esofagiană strânsă sau impactarea recurentă a alimentelor la nivel esofagian, dilatarea endoscopică poate fi luată în considerare înainte de controlul inflamației[6].

În concluzie, esofagita eozinofilică este o afecțiune cronică inflamatorie care, în absența tratamentului corect, poate evolua către stenoză esofagiană. În plus, întreruperea tratamentului se poate asocia cu recidiva bolii. În aceste condiții, datele actuale sugerează utilitatea terapiei de întreținere[6].

Esofagita postcaustică

Esofagita postcaustică însumează totalitatea leziunilor apărute la nivelul esofagului în urma ingestiei accidentale sau în scop suicidar de substanțe corozive.

Agenții caustici pot fi de natură acidă sau alcalină. Dintre cei alcalini menționăm înălbitorii de uz casnic, agenții de desfundat scurgerile, detergenții și agenții de spălat vasele, iar dintre cei acizi, produsele de curățare a piscinelor sau a vaselor de toaletă, agenții anti-rugină ori acidul formic, utilizat în industria chimică[13]. Un raport al Asociației Americane de Control al Otrăvirii menționează hipocloritul de sodiu alcalin ca fiind cel mai frecvent agent caustic utilizat în scop suicidar[13].

Substanțele cu pH extrem (<2 sau >12) sunt foarte corozive și pot determina leziuni severe și arsuri ale tractului digestiv superior. Cel mai frecvent sunt afectate esofagul și stomacul, deoarece agentul coroziv rămâne, de obicei, la aceste niveluri perioade mai lungi. Însă agenții caustici pot determina leziuni la nivelul oricărei zone de contact (mucoasa bucală, faringele, duodenul, căile aeriene superioare)[13].

Severitatea leziunilor depinde de mai multe aspecte: concentrația substanței, cantitatea ingerată, durata contactului cu mucoasa digestivă[14].

Prezentarea clinică a pacienților cu ingestie de substanțe caustice este variabilă, în funcție de localizarea leziunilor, dar nu se corelează întotdeauna cu severitatea acestora[13]. Disfonia și stridorul sunt foarte sugestive pentru afectarea căilor respiratorii superioare, în special a epiglotei și a laringelui[13]. De asemenea, prezența acestor simptome poate semnala un eveniment respirator potențial letal[13]. Pacienții cu afectare esofagiană se pot prezenta cu disfagie, odinofagie sau hematemeză[13].

Una dintre cele mai severe complicații ce poate apărea în primele 2-3 săptămâni post-ingestie este perforația esofagiană sau gastrică, cu risc de deces imediat[13]. Pe termen lung, pot apărea stricturi esofagiene, obstrucție pilorică sau leziuni maligne[14]. Pacienții cu stricturi esofagiene acuză de obicei disfagie, iar cei cu obstrucție pilorică, sațietate precoce, vărsături postprandiale și pierdere în greutate[13]. Leziunile esofagiene postcaustice se asociază cu creșterea de 1 000-3 000 ori a riscului de cancer esofagian prin inflamație cronică, traumatisme induse de ședințele repetate de dilatare esofagiană endoscopică, dar și de staza alimentară[13]. Prin urmare, ghidurile actuale recomandă supravegherea endoscopică începând de la 20 ani post-ingestie, la un interval de 1-3 ani[13].

Investigațiile de laborator joacă un rol important în ghidarea managementului terapeutic, iar radiografiile toracică și abdominală pot identifica perforația esofagiană sau gastrică[13]. Examenul de tomografie computerizată are un rol important în evaluarea precoce a acestor pacienți, deoarece poate evalua profunzimea necrozei și prezența leziunilor transmurale[14]. Endoscopia digestivă superioară (EDS) este principalul instrument de diagnostic al leziunilor digestive post-ingestia de substanțe caustice, în special în primele 12-48 de ore[13,16]. Cu toate acestea, EDS este contraindicată în unele situații: instabilitate hemodinamică sau respiratorie, suspiciune de perforație[13]. Pentru clasificarea endoscopică a esofagitei postcaustice se utilizează clasificarea Zargar (Tabelul 5)[15]. În general, gradul leziunilor esofagiene vizualizate endoscopic este un predictor al riscului de complicații și deces[15]. Astfel, pacienții cu leziuni de grad 0, I și IIA nu evoluează, de obicei, către complicații, în timp ce pacienții cu leziuni ≥IIB vor dezvolta stenoze digestive[15].

O altă metodă imagistică ce permite evaluarea peretelui esofagian este ecoendoscopia. Identificarea unor leziuni la nivelul stratului muscular s-a corelat cu riscul de evoluție către stricturi esofagiene și cu răspunsul slab la dilatarea cu balon[14].

Primul gest terapeutic la pacienții cu ingestie de substanțe caustice constă în echilibrarea respiratorie și hemodinamică. Intubația nazo-gastrică uzuală, cu scopul lavajului gastric și al eliminării substanței caustic restante, anterior evaluării endoscopice, nu se recomandă. Acest lucru este explicat prin posibilitatea de a induce vărsături, care conduc la expunerea suplimentară a esofagului la substanța corozivă[13]. Se recomandă însă postul alimentar complet, cu reluarea progresivă a alimentației în următoarele 24-48 de ore, la pacienții cu leziuni Zargar 0, I și IIA[13].

TABELUL 5. Clasificarea endoscopică Zargar pentru esofagita postcaustică[15]

Scorul Zargar	Descrierea leziunilor
Grad 0	Mucoasă de aspect normal
Grad I	Mucoasă cu edem și hiperemie
Grad IIA	Hemoragie, eroziuni, vezicule, ulcere superficiale
Grad IIB	Leziuni circumferențiale
Grad IIIA	Leziuni transmurale focale și ulcere profunde
Grad IIIB	Leziuni transmurale extinse și ulcere profunde
Grad IV	Perforație

Administrarea intravenoasă de inhibitori de pompă de protoni sau de blocante de receptori H_2 poate contribui la vindecarea mai rapidă a leziunilor mucosale, prevenind, în același timp, apariția ulcerelor de stres[13]. Sucralfatul poate oferi o barieră fizică între mucoasa gastro-esofagiană și substanțele caustice, grăbind vindecarea mucoasei[13]. Utilizarea antibioticelor și a corticosteroizilor la pacienții cu esofagită postcaustică, pentru prevenția evoluției către stricturi, încă rămâne contradictorie[13]. Steroizii administrați intralezional (triamcinolona 40-100 mg/ședință) pot îmbunătăți rezultatele ședintelor de dilatare endoscopică a stricturilor esofagiene[18]. Studiile recente au demonstrat că mitomicina C poate scădea rata de formare a stricturilor postcaustice, datorită proprietăților sale antifibroblastice[17].

Endoscopia digestivă joacă un rol important în managementul stricturilor esofagiene apărute la distanță de ingestie. Astfel, se pot realiza ședințe repetate de dilatare cu balon sau cu bujii. Ambele tehnici au drept scop ameliorarea disfagiei și menținerea diametrului esofagian la aproximativ 15 mm[13]. Deși dilatarea endoscopică este tratamentul standard de aur pentru stricturile esofagiene benigne, rata de recurență ajunge la 30-40%[13]. Aproximativ 10% dintre acești pacienți sunt refractari clinic la ședințele repetate de dilatare[13]. O alternativă eficientă la această categorie de pacienți pare a fi stentarea esofagiană endoscopică[13]. În prezent, tratamentul chirurgical se utilizează doar la pacienții cu stricturi severe, la care terapia endoscopică a eșuat[13].

În concluzie, esofagita postcaustică este o afecțiune care necesită monitorizare atentă, deoarece relația dintre tabloul clinic și severitatea leziunilor poate fi vagă. Endoscopia digestivă este considerată piatra de temelie pentru diagnosticul leziunilor corozive, dar momentul optim pentru efectuarea acestei investigații trebuie evaluat cu atenție.

Bibliografie

1. Stawinski PM, Dziadkowiec KN, Kuo LA, et al. Barrett's esophagus: an updated review. *Diagnostics.* 2023;13(2):321.
2. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate 2023. Accesibil online: https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis.
3. Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(5):889-903.
4. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2017;49(02):191-198.
5. Nicholas S, Gary F, Prasad I, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline. *The American Journal of Gastroenterology.* 2022;117(4):559-587.
6. Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA.* 2022;326(13):1310-1318.
7. Bonis PAL, Gupta SK. Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE). UpToDate 2023. Accesibil online: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-eosinophilic-esophagitis-eoe
8. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679–692.
9. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679.
10. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):496.
11. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology practice parameters. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1789–1810.
12. Cheng E, Zhang X, Wilson KS, et al. JAK-STAT6 pathway inhibitors block eotaxin-3 secretion by epithelial cells and fibroblasts from esophageal eosinophilia patients: Promising agents to improve inflammation and prevent fibrosis in EOE. *PLoS ONE.* 2016;11(6).
13. De Lusong MAA, Timbol ABG, Tuazon DJS. Management of esophageal caustic injury. *Worlds J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(2):90-98.
14. Park KS. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of acid or alkaline substances. *Clin Endosc.* 2014;47:301–307.
15. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc.* 1991;37:165–169.
16. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3918–3930.
17. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, et al. Mitomycin C decreases the rate of stricture formation in caustic esophageal burns in rats. *Surgery.* 2009;145:219–225.
18. Kochhar R, Poornachandra KS. Intralesional steroid injection therapy in the management of resistant gastrointestinal strictures. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2:61–68.

Capitolul 34
Boala ulceroasă. Gastritele

BOALA ULCEROASĂ

Raluca Simona Costache, Bogdan Eugen Gheorghe

Definiție

Conceptul nosologic de boală ulceroasă peptică se referă la ulcerul gastric (UG), ulcerul duodenal (UD) și complicațiile acestora. Cele două entități clinico-patologice au fost reunite sub umbrela aceluiași termen din considerente practice, date fiind multiplele similitudini în evoluția lor naturală. Totuși, ulcerul gastric și cel duodenal au și o serie de caracteristici care le diferențiază, acestea urmând a fi subliniate în acest capitol.

Ulcerul peptic reprezintă o pierdere de substanță la nivelul mucoasei segmentelor tubului digestiv, având o adâncime apreciabilă vizual endoscopic și extensie în submucoasă la examenul histopatologic. Diferența dintre ulcer și eroziune este realizată arbitrar, pe criterii dimensionale, aceasta din urmă fiind mai mică de 5 mm[1].

Date epidemiologice

Boala ulceroasă este una dintre cele mai frecvente și costisitoare patologii gastroenterologice, cu o incidență anuală de 0,1-0,3%[2]. Epidemiologia bolii ulceroase a cunoscut modificări semnificative de-a lungul timpului, urmărind îndeaproape distribuția factorilor de risc, cei mai importanți fiind infecția cu *Helicobacter pylori* și administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). De asemenea, incidența și prevalența bolii ulceroase sunt mai scăzute în țările cu un indice al dezvoltării umane (IDU, *en.* HDI) mare și foarte mare[2].

În țările cu un IDU scăzut și foarte scăzut, peste 80% din populația tânără este infectată cu *Helicobacter pylori*, majoritatea dobândind infecția înainte de vârsta de 10 ani. Dimpotrivă, în țările cu IDU crescut și foarte crescut, prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* în copilărie este excepțională, ajungând la 10-20% pentru grupa de vârstă 18-30 de ani și la 50-60% pentru cei peste 60 de ani[2]. Infecția cu *Helicobacter pylori* este importantă în patologia gastroduodenală[2]. Studiile arată că în evoluția naturală a infecției aproximativ 15-20% din populația purtătoare dezvoltă pe parcursul vieții ulcer peptic sau cancer gastric, ca o consecință pe termen lung a infecției[2]. Bineînțeles, în acest proces sunt implicați și alți factori, precum predispoziția gazdei, virulența bacteriei, factorii de mediu etc.

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt utilizate regulat de aproximativ 11% din populația SUA[1,2]. Se consideră că utilizarea regulată de AINS crește riscul de hemoragie digestivă de 5-6 ori. Mai mult, utilizatorii de AINS sunt de obicei persoane cu risc major de complicații ale bolii ulceroase[3]. În unele studii s-a constatat o prevalență de 5% a ulcerelor simptomatice sau complicate la utilizatorii de AINS, iar în altele s-au identificat ulcerații la 12-30% dintre subiecți, cu o rată de apariție a complicațiilor de 1-2%[1].

Etiopatogenie

Factorii de risc principali ai bolii ulceroase sunt infecția cu *Helicobacter pylori* și AINS, inclusiv aspirina. Fiind responsabili de majoritatea cazurilor de UG și UD, nu trebuie ignorat faptul că cei doi factori de risc pot coexista. Ulcerele non-*Helicobacter pylori*, non-AINS sunt mult mai rare și pot avea drept cauză, printre altele, hipergastrinemia (ulcerele din sindromul Zollinger-Ellison), secreția abundentă de histamină (mastocitoză), deficitul de alfa-1 antitripsină sau pot fi reprezentate de ulcerele de stres. Totuși, în cazul unui număr redus de ulcere gastroduodenale nu poate fi incriminat un factor cauzal cert, ele rămânând idiopatice (Fig. 1)[1].

Clasic, patogenia ulcerului gastroduodenal a fost descrisă ca dezechilibrul între factorii de agresiune și cei de protecție ai mucoasei digestive, care sunt prezentați în Tabelul 1 și vor fi detaliați mai jos.

Agresiunea asupra mucoasei

Secreția acido-peptică

Secreția de acid clorhidric și pepsină are loc în celulele parietale, respectiv în cele principale de la nivelul glandelor oxintice din corpul și fornixul gastric. Reglarea secreției acido-peptice este un proces

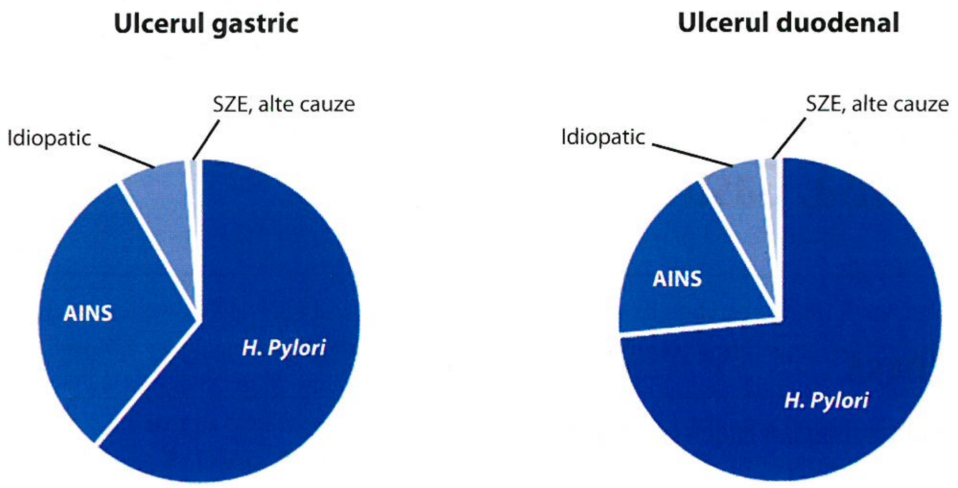


FIGURA 1. Etiologia ulcerului gastric și duodenal[1]

TABELUL 1. Factorii de agresiune și de protecție care acționează asupra mucoasei digestive

Factori de agresiune	Factori de protecție
Hipersecreția acidă și de pepsină	Stratul de mucus funcțional
Infecția cu *Helicobacter pylori*	Fluxul sangvin optim
Consumul de AINS	Joncțiunile intercelulare strânse
Alcool, tutun	Repararea celulară și regenerarea tisulară

complex, care constituie încă un domeniu important de cercetare. Pentru a facilita înțelegerea fiziopatologiei bolii ulceroase, vom prezenta o trecere grosieră în revistă a celor mai importante aspecte implicate în aceste procese. Stimularea secreției acide se face pe de o parte prin mecanism central (prin intermediul fibrelor eferente vagale) și pe de altă parte prin mecanisme endocrine și paracrine (gastrina produsă de celulele G antrale, respectiv histamina produsă de celulele *entherocromaffin-like*, ECL).

În mod normal, stimulii centrali precum gustul și mirosul, prin stimulare vagală, cresc secreția gastrică acidă prin eliberarea de acetilcolină (Ach), care se leagă de receptorii muscarinici M_3 de la nivelul celulei parietale. Stimulii locali, precum distensia gastrică produsă de alimente, determină activarea mecanismelor hormonale, precum eliberarea de gastrină, care se leagă de receptorii CCK-2, și de histamină, care se leagă de receptorii H_2. Toți acești receptori se găsesc pe suprafața membranei celulei parietale, cea responsabilă de secreția acidă. Ca urmare a activării receptorilor M_3, CCK-2 și H_2, va crește nivelul intracelular de calciu și AMPc, iar ATP-aza H^+/K^+ (pompa de protoni) va fi activată[2].

Inhibarea secreției acide este asigurată de somatostatină, care este produsă în principal de celulele D antrale. Aceasta acționează prin receptorii SSTR2 asupra celulelor G și ECL, reducând secreția de gastrină și de histamină și, prin urmare, secreția de acid. Secreția de somatostatină este stimulată de pH-ul intraluminal scăzut, gastrină și numeroși alți mediatori[2].

Pepsina este o enzimă proteolitică secretată sub formă inactivă de zimogeni. Au fost identificați șapte zimogeni, iar în funcție de migrarea lor în câmpul de electroforeză, primii cinci sunt grupați sub numele de pepsinogen I, iar ultimii doi, pepsinogen II[4]. Pepsinogenul se convertește la pepsină în mediu acid (pH <4). Pepsinogenul I înregistrează niveluri crescute la subiecții tratați cu inhibitori de pompă de protoni, iar pepsinogenul II, la cei infectați cu *Helicobacter pylori*. Producerea de pepsinogen este stimulată în principal de acetilcolină (prin receptorii M_1 și M_3), dar și de gastrină și alți mediatori, și este inhibată de somatostatină[5].

Hipersecreția acido-peptică din boala ulceroasă este în multe cazuri strâns legată de prezența *Helicobacter pylori*, care deregleză mecanismele fiziologice de feedback negativ prin inflamația pe care o generează la nivelul mucoasei[2]. Totuși, există cazuri de ulcer gastric în care secreția acido-peptică este redusă sau chiar diminuată, în acest caz fiind implicată alterarea marcată a factorilor de apărare a mucoasei.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori este un bacil Gram negativ, microaerofil, ubicuitar, care se cantonează în stratul de mucus de la nivelul mucoasei gastrice antro-pilorice, de regulă cruțând celelalte regiuni. Se transmite ușor, aparent pe cale oral-orală sau fecal-orală.

Bacteria este producătoare de urează, scindând ureea în bicarbonat și amoniac, creând astfel în jurul său un micromediu neutru atunci când este expusă la pH acid (periplasmă)[2]. *Helicobacter pylori* produce cel mai frecvent gastrită cronică antrală sau pangastrită. Inflamația de la acest nivel determină inhibarea secreției de somatostatină de către celulele D antrale, alterează feedbackul negativ ce reglează secreția de gastrină și astfel se produce hipersecreție clorhidro-peptică la nivelul glandelor oxintice. Cantitatea anormal de mare de secreție acidă produsă la nivelul stomacului este expulzată în bulbul duodenal, inițial ca mecanism de protecție a mucoasei gastrice. Persistența acestui fenomen determină apariția de zone de metaplazie gastrică la nivelul duodenului I[2]. Astfel, se creează condițiile necesare cantonării *Helicobacter pylori* și la acest nivel, unde va determina, de asemenea, un proces inflamator.

Prezența *Helicobacter pylori* se asociază totdeauna cu inflamație locală, dar cu semnificative variații interindividuale în ceea ce privește intensitatea acesteia. Unii pacienți vor dezvolta ulcer gastric sau duodenal, în vreme ce altora li se vor identifica forme blânde de gastrită, uneori chiar și fără răsunet clinic. Aceste variații sunt plurifactoriale, printre determinanți numărându-se virulența bacteriei (statusul cagPAI, mutații în proteinele flagelare, citotoxina vacuolizantă VacA etc.) dar și predispoziția gazdei[2].

Cel mai bine studiat factor de virulență a *Helicobacter pylori* este cagPAI („insula de patogenitate cag"). Insulele de patogenitate sunt colecții de gene dobândite de-a lungul timpului de către bacterie și care îi conferă virulență sporită[2]. Tulpinile pozitive pentru cagPAI produc inflamație, semnificativ mai importantă decât tulpinile negative, și de aici rezultă riscul mai mare de a cauza boală ulceroasă și adenocarcinom gastric. Genele din colecția cagPAI codează proteine pentru un sistem de secreție bacteriană (tip IV), ce acționează printr-un mecanism de „seringă" moleculară asupra celulei epiteliale[2]. Practic, prin acest mecanism, de la nivelul bacteriei este transferată o proteină efectoare, cagA, ce va activa numeroase căi de semnalizare intracelulară, cu eliberarea de citokine proinflamatorii. De asemenea, sunt și alte mecanisme prin care statusul cagPAI influențează răspunsul imun al gazdei, printre care proteina CagL sau anumite componente solubile ale peptidoglicanului (peretele bacterian), ce sunt translocate tot în manieră dependentă cagPAI[2].

Pe de altă parte, au fost identificate și o serie de polimorfisme genetice care influențează intensitatea răspunsului inflamator al persoanei infectate[6]. De exemplu, polimorfismul genei care codează interleukina IL-1β crește răspunsul inflamator la infecția cu *Helicobacter pylori*, și de aici rezultă riscul crescut de a dezvolta gastrită atrofică și adenocarcinom gastric[2].

Antiinflamatoarele nesteroidiene

Spre deosebire de ulcerele pozitive pentru *Helicobacter pylori*, cele induse de AINS nu sunt caracterizate de substrat inflamator. AINS sunt preparate acide și, pentru un timp, mecanismul de agresiune acidă locală, „de contact", a fost incriminat în patologia ulceroasă dependentă de AINS[2]. Totuși, după condiționarea medicamentului în forme farmaceutice care permit eliberarea enterală a substanței, nu s-a constatat scăderea semnificativă a incidenței ulcerelor induse de AINS. Mecanismul principal prin care AINS favorizează apariția ulcerului este inhibarea ciclooxigenazei (COX). Această enzimă are un rol crucial în apărarea mucoasei, prin transformarea acidului arahidonic în precursori ai prostaglandinelor. Ciclooxigenaza are două izoforme: COX-1 și COX-2. COX-1 se găsește la nivelul stomacului, rinichiului, endoteliului și trombocitelor. Inhibarea sa de către AINS este mecanismul principal prin care se produc ulcerele, scăzând semnificativ apărarea mucoasei dată de prostaglandine[2]. COX-2, pe de altă parte, este implicată în răspunsul inflamator și apariția durerii, astfel că inhibiția sa stă la baza proprietăților antiinflamatorii și antialgice ale AINS. Pe baza acestor observații, AINS COX-2 selective ar putea fi folosite în scop analgezic, fără a avea dezavantajul lezării mucoasei digestive. Studiile au arătat însă că acești agenți farmacologici se asociază cu o rată crescută de evenimente vasculare, fapt ce le-a scăzut rata de utlizare. Totuși, cercetările ulterioare au arătat că nu există o diferență semnificativă între AINS COX-2 selective și cele neselective în ceea ce privește efectele adverse, așadar pot fi utilizate în cazurile în care riscul de ulcer este mare și riscul vascular este scăzut[7].

Mecanismele de protecție a mucoasei

De partea opusă a agenților agresori se găsesc o serie de mecanisme menite să conserve integritatea straturilor peretelui tubului digestiv. Prima linie de apărare este bariera muco-bicarbonică, produsă de celulele epiteliale. Stratul de mucus acționează ca o barieră mecanică, pe când cel de bicarbonat tamponează acidul, aducând pH-ul de la suprafața mucoasei între 6 și 8, cel intraluminal situându-se între 1 și 2[2]. A doua linie de apărare este reprezentată de celulele epiteliale cu mecanismele de transport prin care sunt captați ionii H^+ în exces, iar joncțiunile intercelulare strânse împiedică retrodifuziunea acestor ioni. A treia linie de apărare o constituie fluxul sangvin din mucoasă, care îndepărtează ionii H^+ și asigură suportul nutritiv.

Când toate aceste bariere sunt depășite, se produce lezarea celulei epiteliale, dar intră în acțiune mecanismele de reparare și replicare celulară. Acestea, la rândul lor, pot fi insuficiente dacă agresiunea persistă, producându-se leziuni cu caracter acut, care au posibilitatea de a se vindeca, prin formarea de țesut de granulație și angiogeneză sau, dimpotrivă, de a evolua spre ulcer[2].

Anatomie patologică

Macroscopic, ulcerele peptice apar ca pierderi de substanță cu dimensiuni variabile (0,5-2 cm), de obicei rotunde sau ovalare, net delimitate și cu pliuri care converg către leziune, iar craterul de obicei este acoperit de fibrină[8]. Ulcerele pot fi identificate pe fond de mucoasă normală sau pot fi înconjurate de mucoasă eritematoasă, edemațiată. La endoscopia digestivă superioară, nișa ulceroasă se poate găsi în trei stadii: A (activitate), S (cicatrizare), H (vindecare).

Clasificarea Johnson modificată împarte ulcerele, în funcție de topografie, în cinci categorii: I: ulcere pe mica curbură, la nivelul incizurii angulare, II: ulcere ale corpului gastric asociate cu ulcer duodenal, III: ulcere în canalul piloric, la 3 cm prepiloric, IV: ulcere în apropierea joncțiunii eso-gastrice; V: ulcere localizate oriunde la nivel gastric, asociate cu consumul de AINS[9,10].

Microscopic, ulcerele peptice interesează obligatoriu musculara mucoasei, profunzimea lor fiind variabilă, până la ulcere transmurale. Ulcerelor active li se pot descrie patru zone, variabile ca pondere, în funcție de vechimea ulcerului: detritus necrozat; zonă de necroză fibrinoidă la margini și bază, țesut de granulație cu infiltrat inflamator acut sau cronic; fibroză la nivelul *muscularis propria*, cu vase de sânge îngroșate. Bineînțeles, cu excepția ulcerelor produse prin consumul de AINS, zona adiacentă ulcerului prezintă infiltrat inflamator, de obicei cronic și activ[11].

Tabloul clinic

Boala ulceroasă necomplicată se prezintă tipic ca epigastralgii recurente, descrise adesea ca senzație de „foame dureroasă", ce apare în special noaptea (când secreția acidă atinge pragul maxim). Durerea poate fi ameliorată temporar de ingestia de alimente și de antiacide sau antisecretorii gastrice[1]. Apariția durerii la 2-3 ore postprandial poate sugera o leziune duodenală, pe când apariția precoce orientează mai curând către localizarea ulcerului la nivel gastric. Frecvent, pacienții pot asocia unul sau mai multe elemente ale sindromului dispeptic, precum disconfort în etajul abdominal superior, balonare, eructații, sațietate precoce, senzație de plenitudine abdominală.

TABELUL 2. Caracterele de alarmă asociate cu dispepsia

Vârsta peste 55 de ani, cu dispepsie nou-instalată
Istoric familial de cancer de tract gastrointestinal superior
Hemoragie digestivă acută sau cronică, inclusiv anemia feriprivă inexplicabilă
Icter
Adenopatie supraclaviculară stângă (semnul Virchow-Troisier)
Masă abdominală palpabilă
Vărsături recurente
Disfagie progresivă
Pierdere ponderală neintenționată

De asemenea, trebuie menționat că pacienții pot descrie în plus pirozis și/sau durere toracică anterioară (care impune demonstrarea originii non-cardiace a acesteia) ori manifestările sindromului anemic (astenie, fatigabilitate, dispnee, vertij).

Ulcerul complicat cu perforație se manifestă cu durere abdominală violentă, rapid generalizată și instalarea stării de șoc, iar penetrarea unui organ de vecinătate este sugerată de durere care iradiază posterior, inferior sau spre hipocondrul drept ori stâng[8].

Examenul obiectiv este de cele mai multe ori normal, dar unii pacienți pot prezenta sensibilitate la palparea epigastrului. Apariția semnelor clinice de hemoragie digestivă superioară (hematemeză, melenă, hematochezie) sau a instabilității hemodinamice sugerează complicația bolii ulceroase. Examenul digital rectal are, în acest caz, o valoare deosebită, poate orienta diagnosticul și nu trebuie omis în nicio circumstanță.

O categorie specială de pacienți sunt utilizatorii cronici de AINS, tipic vârstnici, la care boala ulceroasă se poate manifesta direct în forma complicată (hemoragie digestivă, perforație), fără ca anterior să fi existat manifestări clinice sugestive pentru boala ulceroasă, anamneza riguroasă fiind extrem de importantă.

Dispepsia constituie o cauză foarte frecventă de prezentare la medic, reprezentând 2-5% din vizitele la medicul de familie în SUA[12]. Evident, nu toți acești pacienți necesită evaluare gastroenterologică extinsă de prima intenție, astfel că au fost propuse o serie de caractere de alarmă, care să impună efectuarea endoscopiei digestive superioare înaintea altor demersuri diagnostice (Tabelul 2).

Investigații paraclinice

Examenul radiologic eso-gastroduodenal cu substanță de contrast orală

A fost investigația de bază până la dezvoltarea endoscopiei digestive. Semnul radiologic sugestiv este nișa, care se traduce printr-un „plus" de umplere la nivelul peretelui gastric sau duodenal și căreia i se pot descrie caractere de benignitate sau malignitate (în funcție de aspectul bazei ulcerului, prezența sau absența edemului perilezional, aspectul pliurilor și mobilitatea/rigiditatea peretelui)[8].

Endoscopia digestivă superioară (EDS)

Este indubitabil investigația cu cea mai mare valoare în patologia ulceroasă gastroduodenală, deoarece permite formularea unui diagnostic de leziune, prelevarea de biopsii pentru examenul histopatologic și/sau pentru diagnosticarea infecției cu *Helicobacter pylori* și aplicarea de metode terapeutice. Și în endoscopie există caractere macroscopice care pot orienta către natura benignă sau malignă a unui ulcer, dar biopsiile multiple sunt obligatorii pentru orice ulcer gastric, întrucât până la 4% din ulcerele aparent benigne se dovedesc a fi de fapt maligne la examenul histopatologic[1]. Din aceleași considerente, se impune și controlul endoscopic al vindecării ulcerului după tratament. Ulcerul duodenal nu necesită a fi biopsiat.

Printre caracterele de benignitate ale unui ulcer gastric se numără baza rotundă sau ovalară, uneori neregulată în ulcerele mari, marginile regulate, pliurile convergente către baza ulcerului. Malignitatea este sugerată de leziuni cu baza neregulată, margini nodulare și pliuri neregulate care se opresc la distanță de leziune[8].

Testele pentru identificarea *Helicobacter pylori*

Acestea pot fi divizate în teste neinvazive și invazive. Testele neinvazive sunt testul respirator cu uree marcată cu ^{13}C, testul pentru antigen fecal și testele serologice. Primele două pot fi utilizate atât pentru diagnosticul infecției, cât și pentru verificarea eradicării (la intervale specifice), în timp ce testele serologice identifică anticorpii de tip IgG care nu pot diferenția infecția activă de cea antecedentă (dispariția anticorpilor după tratamentul de eradicare se face într-un timp mai îndelungat). De cealaltă parte se găsesc testele invazive, cele care necesită prelevare de fragment de mucoasă: testul rapid pentru activitatea ureazică (RUT), culturile bacteriene și metodele moleculare (rt-PCR, secvențierea întregului genom și PCR digitală). Metodele moleculare nu doar că permit identificarea bacteriei, ci și furnizează informații despre rezistența la antibiotice[2,13].

Diagnosticul pozitiv

În prezența simptomelor tipice, la pacienții sub 60 de ani fără semne de alarmă, se impune testarea prezenței *Helicobacter pylori* printr-unul din testele neinvazive (testul respirator sau antigenul fecal), urmată de tratament și evaluarea răspunsului (strategia *test-and-treat*)[1]. Reiterăm faptul că, în această situație, endoscopia digestivă superioară nu este de primă intenție. Necesitatea efectuării EDS ar putea surveni în caz de persistență a simptomelor, în pofida tratamentului.

Pe de altă parte, în fața unui pacient simptomatic cu vârsta peste 60 de ani sau care are cel puțin un semn de alarmă (indiferent de vârstă), diagnosticul presupune efectuarea EDS, prelevarea de biopsii, acolo unde este cazul, și testarea prezenței *Helicobacter pylori* (Fig. 2).

Complicațiile bolii ulceroase au manifestări clinice distincte și necesită EDS pentru diagnostic, cu excepția perforației, care este o contraindicație absolută pentru endoscopie și presupune diagnosticul imagistic.

Clasificarea bolii

Din punct de vedere evolutiv, boala ulceroasă se clasifică în două mari categorii, care beneficiază de management distinct: necomplicată și complicată. Etiopatogenic, ulcerele gastroduodenale pot fi: *Helicobacter pylori* pozitive, induse de AINS și ulcere non-*Helicobacter pylori*, non-AINS (ulcerele din sindromul Zollinger-Ellison, ulcerele de stres, cele din mastocitoză etc.) și ulcere idiopatice (la care nu poate fi identificat niciun factor cauzal).

Diagnosticul diferențial

Se face cu:

- Boala de reflux gastroesofagian;
- Cancerul gastric: EDS promptă peste 60 de ani sau în prezența semnelor de alarmă;
- Gastrite și dispepsia funcțională;
- Patologia biliară: durerea se localizează mai mult în hipocondrul drept și este exacerbată de alimente colecistochinetice; ecografia abdominală poate tranșa diagnosticul;
- Pancreatita cronică: durere în etajul abdominal superior, diferite grade de malabsorbție, steatoree.
- Sindromul Zollinger-Ellison: ulcere care se vindecă greu, de dimensiuni mari, eventual multiple, ulcere cu localizare postbulbară;
- Ulcerele din boala Crohn, boala Behçet etc.

Tratament

Principiile generale de tratament al bolii ulceroase se bazează în egală măsură pe două mari deziderate: îndepărtarea agentului cauzal, atunci când acesta poate fi identificat (eradicarea *Helicobacter pylori*, oprirea tratamentului cu AINS), și vindecarea leziunilor. Pentru atingerea acestor scopuri, astăzi se găsesc

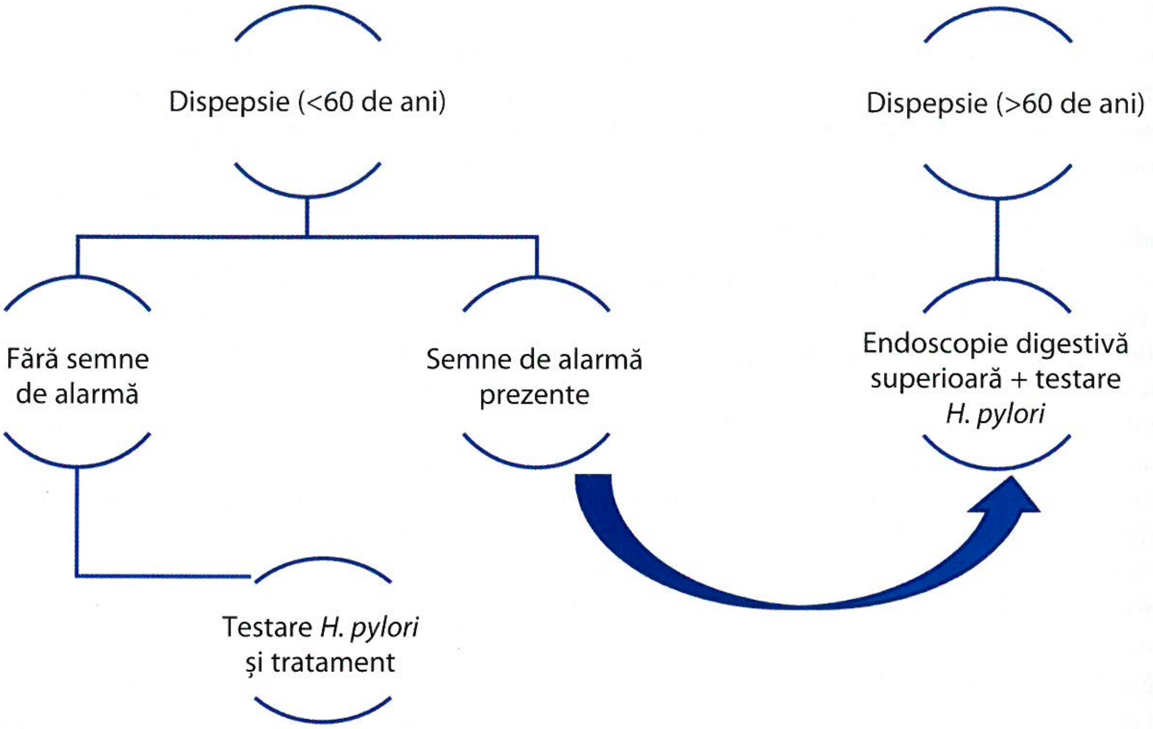


FIGURA 2. Algoritmul de diagnostic al bolii ulceroase necomplicate.

la îndemâna clinicianului mai multe mijloace, care vor fi detaliate mai jos, printre care regimul igieno-dietetic, agenții farmacologici antisecretori gastrici, citoprotectori, terapiile endoscopice și angiografice. Intervenția chirurgicală este rezervată cazurilor complicate cu perforație sau stenoză peptică. Terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* este un pilon esențial în vindecarea bolii ulceroase, atunci când bacteria este identificată.

Regimul igieno-dietetic

Pacienții trebuie consiliați ferm să întrerupă fumatul și consumul de băuturi alcoolice, acestea fiind elemente care agresează mucoasa digestivă. Deși nu există dovezi suficient de puternice care să impună adoptarea unei conduite alimentare specifice în boala ulceroasă, este important ca pacienții să fie încurajați în a evita alimentele pe care ei înșiși le observă ca fiind generatoare de simptomatologie. Probabil, o conduită benefică ar fi și evitarea alimentelor prăjite, a celor acide (citrice, ciocolată, mentă, tomate etc.) și a condimentelor picante.

Agenții farmacologici

Preparatele antiacide

Sunt săruri sau combinații de săruri de aluminiu, magneziu, calciu, sodiu ce acționează local, prin diverse mecanisme de tamponare a secreției acide gastrice. Nu au efect antisecretor acid, nu vindecă leziunile, iar principala lor utilizare este pentru a remite simptomatologia dispeptică. Trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu boală cronică de rinichi, deoarece pot produce, după caz, hipermagneziemie, hipercalcemie sau neurotoxicitate indusă de aluminiu. De asemenea, sărurile de aluminiu și calciu au ca efect advers constipația, iar cele de magneziu, diareea[1].

Antagoniștii receptorilor H_2

Sunt agenți care inhibă secreția acidă stimulată de histamină, legându-se de receptorii H_2 de la nivelul celulei parietale. Sunt eficienți în reducerea atât a secreției acide bazale, cât și a celei postprandiale, absorbția nefiind influențată de ingestia de alimente. Antagoniștii receptorilor H_2 traversează bariera hemato-encefalică și placenta. Se elimină prin mecanism mixt, hepatic și renal, iar ajustarea dozelor se recomandă la un clearance al creatininei sub 50 ml/min. Insuficiența hepatică nu impune ajustarea dozelor decât în cazul în care se asociază cu insuficiența renală[1]. Blocantele receptorilor H_2 au dezavantajul dezvoltării tahifilaxiei[1]. Reprezentanții clasei sunt ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina, eficacitatea lor fiind similară[2]. Cimetidina și ranitidina inhibă citocromul P450, reducând eliminarea unor medicamente precum warfarina, teofilina, fenitoina, lidocaina și chinidina[1].

Inhibitorii pompei de protoni (IPP)

Această clasă reduce secreția gastrică acidă prin inhibarea ATP-azei H^+/K^+, așa-numita pompă de protoni a celulei parietale. Preparatele disponibile sunt de fapt promedicamente, care necesită un mediu acid pentru a se activa și a bloca eficient pompa de protoni H^+/K^{+1}. Așadar, IPP vor acționa asupra pompelor care secretă activ acid, aceasta fiind explicația pentru care se recomandă administrarea înaintea meselor (stimularea alimentară determină activarea a 60-70% dintre pompele de protoni, rezultând supresia acidă marcată). Deși au un timp de înjumătățire scurt, legarea covalentă a promedicamentului de pompele de protoni determină o supresie acidă de durată, astfel că este recomandat ca IPP să se administreze dimineața[2].

Pe lângă eficiența superioară antagoniștilor de receptori H_2, IPP pot fi utilizați pe termen lung, deoarece nu determină tahifilaxie[1]. Reprezentanții clasei sunt omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol. În ceea ce privește interacțiunile medicamentoase semnificative, hipoaciditatea dată de IPP facilitează absorbția digoxinei și o reduc pe cea a ketoconazolului[1]. De-a lungul timpului au existat observații confom cărora IPP, și în special omeprazolul, ar reduce activitatea antiagregantă plachetară a clopidogrelului. Deși neconfirmată în studii randomizate controlate, instituțiile abilitate au emis avertizări cu privire la această interacțiune[2].

Blocantele acide competitive cu potasiul (P-CAB)

Reprezintă o clasă nouă de medicamente ce acționează asupra pompei de protoni, intrând în competiție cu ionii de potasiu și blocând activitatea acesteia. Spre deosebire de IPP, P-CAB nu sunt produse în forma de promedicament, nu necesită activare și au efect maxim de la prima administrare. Vonoprazan este reprezentantul clasei și a fost pus pe piață inițial în Japonia, în anul 2015[1]. În prezent, se află în curs de autorizare și pe piața europeană. În mai multe studii, vonoprazan s-a dovedit a fi non-inferior inhibitorilor de pompă de protoni.

Agenții protectori ai mucoasei

Misoprostol este un analog al prostaglandinei E_1 utilizat mai mult în prevenția bolii ulceroase. Pe lângă efectele de protecție a mucoasei, prezintă și un grad de supresie acidă. Efectul advers cel mai comun este diareea, care apare la aproximativ 30% dintre pacienți, fapt ce îi limitează utilizarea. Din cauza proprietăților ocitocice, este contraindicat în sarcină sau în suspiciunea de sarcină[1].

Sucralfatul este o sare complexă formată din hidroxid de aluminiu și zaharoză sulfatată. Formează o peliculă vâscoasă la nivelul mucoasei gastrice la pH acid, iar un mecanism suplimentar este dat de legarea electrostatică a anionilor din preparat cu cationii din proteinele țesutului lezat. Are eficiență în vindecarea leziunilor ulceroase, similară cu a antagoniștilor de receptori H_2[1].

Sărurile de bismut

Mecanismul lor de acțiune nu este foarte clar. Au proprietăți antimicrobiene, fiind utilizate ca adjuvante în eradicarea *Helicobacter pylori*, și formează complexe cu mucusul, care par să acopere craterul ulceros. Se elimină pe cale enterală și colorează scaunul în negru.

TABELUL 3. Clasificarea endoscopică Forrest a bolii ulceroase

Clasa Forrest	Descriere	Risc de resângerare
• *Hemoragie activă*		
Ia	Sângerare în jet	55-100%
Ib	Sângerare în pânză	
• *Stigmate de hemoragie recentă*		
IIa	Vas vizibil, nesângerând	20-50%
IIb	Cheag aderent	
IIc	Hematină la baza ulcerului	
• *Leziuni fără stigmate de hemoragie recentă*		
III	Ulcer cu baza curată	5-10%

Tratamentul de eradicare a *Helicobacter pylori*

Rezistența mare la anumite antibiotice a *Helicobacter pylori* este o problemă care îngrijorează comunitatea medicală la nivel mondial. Totuși, administrarea antibioterapiei țintite conform antibiogramei necesită resurse foarte mari și nu se justifică a fi efectuată de rutină, pentru cazurile cu rezistență mare fiind disponibile terapiile de liniile 3 și 4 (de salvare). Așadar, eradicarea bacteriei se face empiric, dar este necesară alegerea combinațiilor de antibiotice conform profilului de rezistență suspectat pe plan local.

Tratamentul endoscopic

Terapia endoscopică a bolii se adresează situațiilor acute, cu hemoragie activă sau recentă, cu risc major de resângerare. Indicațiile actuale se bazează pe clasificarea Forrest (Tabelul 3), recomandând hemostaza endoscopică pentru clasele I (a și b), II (a și b)[14]. Opțiunile terapeutice endoscopice sunt reprezentate de injectarea de adrenalină, metode termice, metode mecanice.

Injectarea în submucoasă de soluție de adrenalină: aceasta acționează ca vasoconstrictor și, de asemenea, are efecte mecanice, funcționând ca o tamponadă locală. Această metodă trebuie completată cu o altă tehnică endoscopică, pentru a preveni resângerarea la ulcerele Forrest Ia, Ib și Iia și, opțional, la ulcerele Forrest IIb[14].

Metodele termice realizează „sigilarea" vasului responsabil de hemoragie. Există tehnici de contact, în care se aplică energie termică pe vasul răspunzător de sângerare, sau tehnici fără contact, precum coagularea în plasmă de argon (APC), care este utilă în special atunci când hemoragia provine din leziuni multiple, eventual de mici dimensiuni și răspândite pe o arie extinsă.

TABELUL 4. Opțiunile de tratament pentru eradicarea *Helicobacter pylori*

- **Cvadrupla terapie cu bismut: IPP doză dublă* + Bismut + Tetraciclină 500 mg × 4/zi + Metronidazol 500 mg × 3/zi (p.o.)**
- **Tripla terapie cu claritromicină: IPP doză dublă + Claritromicină 500 mg × 2 /zi + Amoxicilină** 1000 mg × 2/zi (p.o.)**
- Cvadrupla terapie cu claritromicină: IPP doză dublă + Bismut + Claritromicină 500 mg × 2/zi + Amoxicilină* 1000 mg × 2/zi (p.o.)
- Tripla terapie cu levofloxacină: IPP doză dublă + Levofloxacină 500 mg × 1/zi + Amoxicilină* 1 000 mg × 2/zi (p.o.)
- Cvadrupla terapie cu levofloxacină: IPP doză dublă + Bismut + Levofloxacină 500 mg × 1 /zi + Amoxicilină* 1 000 mg × 2/zi (p.o.)
- Tripla terapie cu rifabutină: IPP doză dublă + Rifabutină 300 mg × 1/zi + Amoxicilină* 1 000 mg × 2/zi (p.o.)

* = esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol: 20 mg × 2/zi, lansoprazol 30 mg × 2/zi

** = în caz de alergie la penicilină se va înlocui cu Metronidazol 500 mg × 3/zi

Metodele mecanice sunt reprezentate de clipuri hemostatice care unesc marginile ulcerului, închizând leziunea și vasul de sânge aferent. În funcție de dimensiunea leziunii, poate fi nevoie de montarea mai multor clipuri simultan. O resursă suplimentară o reprezintă hemostaza topică cu pudră sau gel. Se utilizează în hemoragiile masive, în care vizibilitatea este scăzută. Aceasta nu reprezintă o soluție definitivă, dar are avantajul că substanțele pot fi aplicate rapid, pe o suprafață mare și îi acordă endoscopistului răgazul de a evalua corect situația și de a efectua alte manevre de hemostază.

Radiologia intervențională (embolizarea arterială transcateter)

Este rezervată pentru cazurile în care endoscopic nu se reușește controlul eficient al sângerării.

Tratamentul chirurgical

Se adresează ulcerelor complicate cu perforație sau penetrare de organ de vecinătate sau stenozelor pilorice la care terapia endoscopică a eșuat. Tehnicile chirurgicale sunt reprezentate de rezecții gastrice mai mult sau mai puțin extinse și de piloroplastie, eventual asociate cu vagotomie selectivă.

Din rațiuni practice, vom sistematiza strategiile de tratament propuse de ghidurile relevante în trei **scenarii clinice** importante: boala ulceroasă necomplicată *Helicobacter pylori* pozitivă, respectiv negativă, și boala ulceroasă complicată hemoragic.

Boala ulceroasă necomplicată, *Helicobacter pylori* pozitivă

Dezideratul terapeutic în această situație este eradicarea eficientă a *Helicobacter pylori*. Schemele actuale cuprind obligatoriu un antisecretor gastric (IPP) în

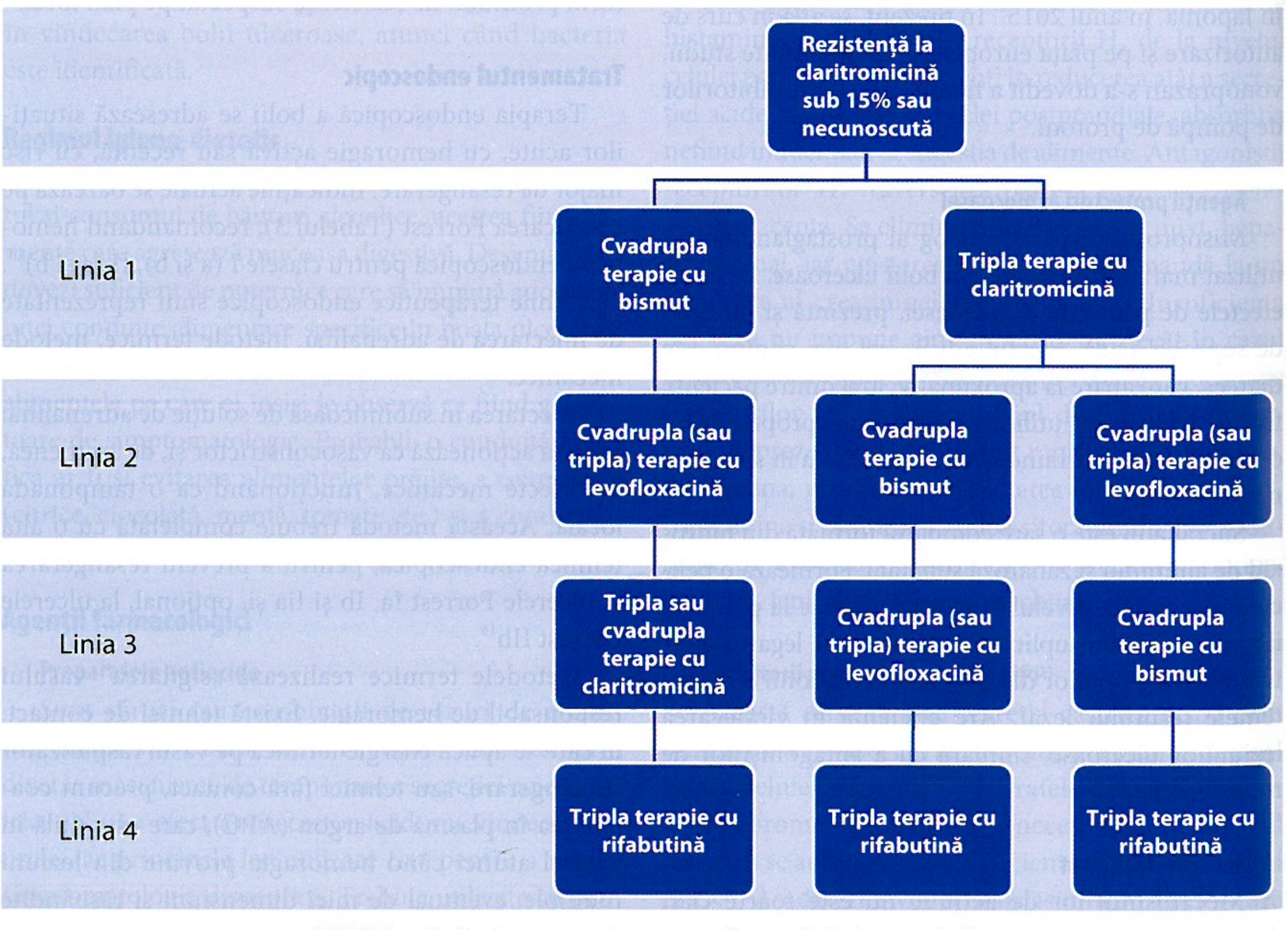

Rezistență la claritromicină sub 15% sau necunoscută
Linia 1
Cvadrupla terapie cu bismut
Tripla terapie cu claritromicină
Linia 2
Cvadrupla (sau tripla) terapie cu levofloxacină
Cvadrupla terapie cu bismut
Cvadrupla (sau tripla) terapie cu levofloxacină
Linia 3
Tripla sau cvadrupla terapie cu claritromicină
Cvadrupla (sau tripla) terapie cu levofloxacină
Cvadrupla terapie cu bismut
Linia 4
Tripla terapie cu rifabutină
Tripla terapie cu rifabutină
Tripla terapie cu rifabutină

FIGURA 3. Liniile de tratament pentru eradicarea *Helicobacter pylori*

doză dublă și două sau trei antibiotice. Administrarea IPP în două prize, dimineața și seara, crește eficacitatea triplei terapii[13]. În Tabelul 4 sunt prezentate schemele de tratament recomandate de actualul Consens Maastricht VI/Florența. Pentru alegerea schemei se va ține cont de profilul local de rezistență la claritromicină, metronidazol și chinolone.

Durata recomandată a tratamentului este de 14 zile, iar Consensul Maastricht VI recomandă utilizarea terapiilor concomitente în locul strategiilor secvențiale[13]. Algoritmul de tratament este prezentat în Fig. 3.

În cazul în care profilul rezistenței este cunoscut ca fiind ridicat pentru claritromicină, tratamentul se începe cu cvadrupla terapie cu bismut sau cu cvadrupla terapie fără bismut (claritromicină + amoxicilină + metronidazol), iar în caz de eșec se va administra cvadrupla terapie cu levofloxacină (linia a doua) și, în final tripla terapie cu rifabutină[13].

Boala ulceroasă necomplicată, *Helicobacter pylori* negativă

Acestă categorie se referă fie la cazurile de sindrom dispeptic ulceros cu teste neinvazive pentru *Helicobacter pylori* negative, fie la cazurile de ulcer gastric sau duodenal diagnosticat endoscopic și demonstrat *Helicobacter pylori* negativ. În această situație, o măsură importantă este oprirea agresiunii externe dată de factori precum consumul de AINS, în special (dacă este posibil), dar și de fumat și alcool.

Tratamentul farmacologic este reprezentat de medicamente antisecretorii, de preferat o doză mare de IPP, fie într-o singură priză dimineața, fie în două prize pe zi, pe o durată de una-două luni. În cazul în care IPP nu controlează suficient simptomatologia, se poate asocia un antagonist de receptor H_2 (de exemplu, famotidină 20 mg seara la culcare)[2]. Și agenții citoprotectori, sucralfat și misoprostol, pot fi asociați terapiei antisecretorii.

Boala ulceroasă complicată cu hemoragie digestivă superioară

Ultimul ghid clinic emis de Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală (ESGE) recomandă efectuarea EDS în primele 24 de ore de la prezentarea pacientului cu hemoragie digestivă superioară de cauză non-variceală, dar, obligatoriu, după evaluarea statusului hemodinamic și reechilibrarea pacientului. Nu s-a dovedit că EDS efectuată în primele 12 ore de la prezentare ar avea rezultate superioare[14].

Se recomandă ca resuscitarea hemodinamică să se efectueze prompt, cu soluții cristaloide (soluție NaCl 0,9%, Ringer sau Ringer lactat). Strategia transfuzională actuală este una restrictivă, cu un prag al hemoglobinei de 7 g/dl (cu o țintă posttransfuzională de 7-9 g/dl) la pacienții stabili hemodinamic fără comorbidități cardiovasculare. La pacienții cu comorbidități cardiovasculare, pragul sub care se inițiază transfuzia este 8 g/dl, cu o țintă de cel puțin 10 g/dl[14].

Terapia antisecretorie se instituie prompt, cu un bolus intravenos de IPP (80 mg), urmat de 8 mg pe oră în perfuzie continuă, timp de 72 de ore. Actualmente, este acceptată și strategia cu două administrări zilnice de IPP a câte 80 mg (intravenos sau oral) timp de 3 zile. În anumite cazuri, este necesară administrarea parenterală de agenți cu efect prochinetic (eritromicină, metoclopramidă), pentru a facilita golirea stomacului înainte de endoscopia digestivă superioară[14].

În cadrul endoscopiei digestive superioare ce urmează resuscitării, se va orienta diagnosticul (inclusiv prin prelevarea de biopsii, dacă este necesar) și se vor efectua manevrele terapeutice, așa cum au fost prezentate anterior.

După ce s-a obținut controlul hemoragiei, managementul pe termen lung va fi similar cu tratamentul standard al bolii ulceroase (testare și tratarea *Helicobacter pylori*, medicație antiulceroasă, controlul factorilor de risc etc.).

Evoluție. Complicații

În majoritatea cazurilor, simptomele dispar și mucoasa apare vindecată la controlul endoscopic după 8 săptămâni de tratament antisecretor gastric. Totuși, la o mică parte din pacienți, țintele terapeutice nu sunt atinse cu terapia standard. Simptomele pot persista, în pofida tratamentului corect condus sau, dimpotrivă, se constată dispariția completă a simptomelor, cu persistența ulcerului la endoscopia digestivă superioară de control. În fața bolii ulceroase aparent refractare, clinicianul este nevoit să investigheze o serie de aspecte care pot delimita ulcerele cu adevărat refractare de cele la care demersul terapeutic a fost perturbat de anumiți factori[1]. De exemplu:

- Aderența pacientului la tratamentul prescris;
- Posibilitatea penetrării unui organ de vecinătate (pancreas, ficat);
- Prezența *Helicobacter pylori* (testare și eradicare, în cazul în care nu s-a efectuat acest lucru la diagnosticarea bolii ulceroase; verificarea eficienței terapiei de eradicare; retestare în cazul suspiciunii de rezultat fals negativ la testarea inițială);
- Neîntreruperea utilizării de AINS;
- Persistența fumatului;
- Durata tratamentului: ulcerele de dimensiuni mari (peste 2 cm) necesită tratament de până la 12 săptămâni;

- Patologii ce asociază hipersecreția acidă: istoric familial de gastrinoame sau de sindrom MEN I, diaree cronică în antecedente, hipercalcemie cauzată de hiperparatiroidism sau ulcere duodenale postbulbare ori jejunale, ce pot sugera sindromul Zollinger-Ellison;
- Incertitudinea etiologiei peptice a ulcerului: o serie de alte condiții pot mima cu ușurință un ulcer peptic și trebuie excluse prin metode specifice (neoplasme primare sau metastatice, infecții, utilizarea cocainei, gastroenterita eozinofilică, boala Crohn).

Opțiunile de management al ulcerului cu adevărat refractar includ prelungirea curei de terapie antisecretorie gastrică și, eventual, dublarea dozei sau, mult mai rar, tratamentul chirurgical.

Complicații

Hemoragia digestivă superioară (HDS)

Este cea mai frecventă complicație a bolii ulceroase și poate avea diferite grade de magnitudine (de la ușoară anemie descoperită incidental până la hemoragii masive cu instabilitate hemodinamică). Boala ulceroasă peptică este responsabilă de aproximativ 40% din cazurile de HDS[1]. Totuși, 80% din cazuri sunt autolimitate. Un alt aspect important este sursa hemoragiei – un pacient cu hepatopatie cronică cunoscută sau suspectată poate avea drept sursă varicele esofagiene sau gastrice, abordarea fiind diferită în acest caz. Manifestările clinice și managementul au fost prezentate în secțiunile anterioare.

Perforația

Este o urgență medico-chirurgicală și în general este legată de ulcerele induse de AINS, așadar, este posibil să nu existe nicio manifestare premonitorie anterior evenimentului. Mortalitatea se apropie de 30%[1]. Se prezintă clinic ca o peritonită acută. Este posibil ca la pacienții vârstnici și tarați, manifestările clinice să nu fie zgomotoase, ceea ce poate predispune la erori diagnostice. Este o contraindicație absolută pentru endoscopia digestivă superioară și necesită intervenție chirurgicală de urgență, amânarea operației asociindu-se cu riscuri mai mari[1].

Penetrarea unui organ vecin

Nu are un tablou clinic la fel de zgomotos precum cel al perforației. Durerea începe să iradieze către aria de proiecție a organului penetrat și pot apărea manifestări clinice suplimentare (icter, pierdere ponderală, diaree, vărsături fecaloide)[8]. Se pierde răspunsul la tratamentul antiulceros. Biologic, se pot înregistra niveluri crescute ale bilirubinei, amilazei și lipazei, transaminazelor, în funcție de organul penetrat (căi biliare, pancreas, respectiv ficat). În cazul penetrării unui organ cavitar se pot produce fistule. Uneori, endoscopia digestivă superioară nu este suficientă pentru diagnostic și sunt necesare investigații imagistice (radiografie abdominală, tomografie computerizată)[8].

Stenoza peptică

Este sugerată de greață și vărsăturile alimentare precoce, pierderea ponderală, plus simptomatologia inițială a ulcerului. Stenozele pot fi rezultatul fibrozei cicatriciale sau edemului perilezional, dar și al spasticității peretelui gastric[8]. Nefiind o complicație frecventă a bolii ulceroase peptice, malignitatea trebuie exclusă întotdeauna. La examenul obiectiv apare clapotajul, iar endoscopia sau examenul radiologic cu substanță de contrast stabilesc diagnosticul. Stenozele pot beneficia în anumite situații de tratament endoscopic (de exemplu, dilatare cu balon).

Prognosticul și monitorizarea bolii

Boala ulceroasă necomplicată are un prognostic bun sub tratament antisecretor și de eradicare eficientă a *Helicobacter pylori*, atunci când este prezent. Recrudescența ulcerului este dictată de continuarea acțiunii factorilor predispozanți (agresori ai mucoasei). Reinfectarea cu *Helicobacter pylori* este posibilă. Este recomandat ca eradicarea *Helicobacter pylori* să fie verificată la cel puțin 4 săptămâni de la finalizarea tratamentului, fie prin metode neinvazive, fie prin testul rapid RUT, efectuat cu ocazia endoscopiei de control, care se impune în cazurile de ulcer gastric.

Ulcerele asociate altor afecțiuni

Sindromul Zollinger-Ellison

Se caracterizează prin secreția ectopică de gastrină a tumorilor neuroendocrine (gastrinoame), manifestările fiind corelate cu efectele hipersecreției acide: ulcere peptice (deseori severe) și/sau boală de reflux gastro-esofagian[15]. Suspiciunea diagnostică trebuie ridicată atunci când se întâlnesc ulcere de dimensiuni mari, eventual refractare la tratament, posibil multiple și cu localizare postbulbară. Un alt indiciu diagnostic poate fi absența concomitentă a *Helicobacter pylori* și a consumului de AINS. Diareea este un simptom întâlnit frecvent[16]. Dată fiind asocierea cu alte tumori endocrine în cadrul sindromului MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia*), sindromul Zollinger-Ellison trebuie suspicionat atunci când pacienții prezintă hiperparatiroidism, afectarea glandei hipofiză sau alte manifestări ale tumorilor neuroendocrine[17].

Gastrinoamele pot fi unice sau multiple și 60-90% dintre acestea se întâlnesc în așa-numitul „triunghi al gastrinoamelor“ – aria delimitată de joncțiunea canalului cistic cu canalul hepatic comun (posterior), duodenul II și III (inferior) și joncțiunea cefalo-istmică pancreatică (medial)[18]. Gastrinoamele pot metastaza mai ales hepatic, limfatic sau osos (deși nu pot fi excluse și alte localizări), ceea ce definește tiparul de boală agresivă care se manifestă la 25% din cazuri[17]. Diagnosticul necesită demonstrarea hipersecreției gastrice acide, asociată cu hipergastrinemie, aspect mascat uneori de utilizarea pe scară largă a IPP. La endoscopia digestivă superioară, pliurile gastrice apar proeminente[17].

Tratamentul este bazat pe două direcții: supresia acidă (prin medicație antisecretoare – IPP) și tratamentul chirurgical, dacă boala nu are extensie metastatică hepatică și sindromul MEN-1 a fost infirmat[19].

Mastocitoza sistemică

Se caracterizează prin multiple infiltrate cu mastocite la nivelul măduvei osoase sau al altor organe extracutanate. La nivel cutanat se manifestă ca *urticaria pigmentosa*. Afectarea digestivă este variabilă, dar probabil urmează pruritul ca frecvență a manifestărilor[20]. Simptomele pot include durere abdominală, greață și vărsături, diaree. Ulcerele apărute în cadrul acestei afecțiuni sunt produse prin hipersecreția de histamină. Tratamentul include antagoniști ai receptorilor H_2 și/sau H_1, cromoglicat sodic (împiedică degranularea mastocitară) sau corticoterapie. Prognosticul bolii este bun în forma indolentă sau blândă și nefavorabil în cazul formei agresive (infiltrare de organ cu disfuncție) sau al transformării în leucemie cu mastocite[17].

Ulcerele de stres

Se întâlnesc la pacienții spitalizați în secțiile de terapie intensivă, iar posibilele cauze sunt ischemia mucosală și hipoperfuzia splanhnică asociate șocului sau debitului cardiac scăzut. Factori de risc pentru hemoragia digestivă în aceste cazuri sunt coagulopatia și insuficiența respiratorie[2]. Ulcerele Cushing și Curling sunt asociate cu hipertensiunea intracraniană, respectiv cu arsurile extinse. Hipertensiunea intracraniană induce hipersecreție acidă mediată vagal, iar hipovolemia din arsuri favorizează ischemia mucoasei.

Un aspect foarte important este profilaxia ulcerelor de stres, care în prezent este inclusă în protocolul standard de terapie intensivă și presupune administrarea de medicamente antisecretoare gastrice (IPP, blocante de receptori H_2). Nutriția enterală tamponează secreția gastrică acidă și reduce riscul de hemoragie digestivă ulceroasă[1].

DE REȚINUT

- *Helicobacter pylori* și consumul de antiinflamatoare nesteroidiene sunt principalii factori de risc ai bolii ulceroase peptice.
- În cazul dispepsiei la pacienții sub 60 de ani fără semne de alarmă, strategia actuală cuprinde testarea neinvazivă a *Helicobacter pylori* și tratament, în funcție de rezultat.
- Endoscopia digestivă superioară trebuie efectuată de primă intenție tuturor pacienților dispeptici cu vârsta de peste 60 de ani sau mai tineri, dacă asociază cel puțin un semn de alarmă.
- Orice ulcer gastric se biopsiază și trebuie reevaluat endoscopic după tratament.
- Primul gest în fața unui pacient cu hemoragie digestivă superioară este resuscitarea hemodinamică și, ulterior, endoscopia digestivă superioară.
- Terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* se va face respectând liniile de tratament, iar verificarea eradicării prin teste neinvazive trebuie să se efectueze la cel puțin opt săptămâni după finalizarea tratamentului.

Bibliografie

1. Chan FKL, Lau JYW. Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 806-19.
2. Yaghoobi M, Armstrong D. Peptic Ulcer Disease. In: Wang TC, Camilleri M, Lebwohl B, Lok AS, Sandborn WJ, Wang KK, et al., eds. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 7th ed. John Wiley& Sons Ltd; 2022. p. 924–76.
3. Garcia Rodriguez L, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001;(12):570–6.
4. Etherington D, Taylor W. Nomenclature of the pepsins. *Nature.* 1967;(216):279–80.

5. Schubert ML, Kaunitz JD. Gastric Secretion. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 764–80.
6. Basso D, Zambon C, Letley D, et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2008;(135):91.
7. McGettigan P, Henry D. A systematicreview of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;(296(13)):1633–44.
8. Ciurea T, Cazacu S. Ulcerul gastric și duodenal. În: Trifan A, Gheorghe C, Dumitrașcu D, Diculescu M, Gheorghe L, Sporea I, et al., editori. Gastroenterologie și Hepatologie Clinică. București: Ed. Medicală; 2018. p. 97–117.
9. Johnson H. Gastric ulcer: Classification, blood group characteristics, secretion patterns and pathogenesis. *Ann Surg*. 1965;(162):996.
10. Dario T, Strambi S, Coccolini F, et al. Laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcers: analysis of outcomes and identification of predictive factors of conversion. *Updates Surg*. 2022;75.
11. Weisenberg E. Peptic ulcer disease [Internet]. PathologyOutlines.com website. 2012. Disponibil la: https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachpud.html
12. Majumdar S, Soumerai S, Farraye F, et al. Chronic acid-related disorders are common and underinvestigated. *Am J Gastroenterol*. 2003;(98):2409–14.
13. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* [Internet]. 2022 [citat 20 apr. 2023];0:1–39. Disponibil la: http://gut.bmj.com/
14. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosisand management of nonvaricealupper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*. 2021;(53):1–221.
15. Yu F, Venzon D, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol*. 1999;(17):615–30.
16. Jensen RT. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastroenterol Dis*. 1999;(10):156–72.
17. Strosberg JR, Al-Toubah T. Neuroendocrine Tumors. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 478–82.
18. Stabile BE, Morrow DJ, PassaroJr E. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg*. 1984;(147):25–31.
19. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgeryto cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1999;(341):635–44.
20. Kirsch R, Geboes K, Shepherd NA, et al. Systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract: clinicopathologic and molecular study of fivecases. *Modern Pathol*. 2008;(21):1508–16.

GASTRITELE

Anca Elena Negovan

Definiție

Gastrita este o afectare a epiteliului gastric prin inflamația mucoasei și proces regenerativ al celulelor epiteliale.[1] Pentru a stabili diagnosticul de gastrită nu este necesară existența unei modificări endoscopice sau a unei simptomatologii specifice, condiția nefiind considerată, în accepțiunea actuală, o entitate clinică.[2] Eticheta „gastrită“ este aplicată pe scară largă (dar inadecvat) unui spectru de simptome clinice manifestate la nivelul abdomenului superior, în special în epigastru.[3,4] Definiția medicală corectă pentru acest grup de simptome este dispepsia.

Gastrita este cauzată de diverși factori (infecțioși, medicamente, agenți chimici, reacții autoimune și altele), cel mai frecvent agent etiologic fiind infecția cu *Helicobacter pylori (H. pylori)*. Boala este clasificată în practică în funcție de mai multe criterii: evoluția procesului patologic, etiologie, localizare, aspectul endoscopic[4,5], fără ca vreuna din clasificări sau definiții să fie unanim acceptată de specialiști.

Date epidemiologice

H. pylori fiind cel mai frecvent agent etiologic, gastrita cronică indusă de acesta este cea mai frecventă formă, reprezentând o boală relativ comună.[5] Se crede că jumătate din populația lumii este infectată cu *H. pylori*, prevalența variind între subgrupuri dintr-o populație în funcție de statusul socioeconomic sau localizarea geografică. Prevalența infecției cu *H. pylori* la copiii din populația vestică este de aproximativ 10%

și aproximativ 50% la copiii din țările în curs de dezvoltare[6], principalul determinant fiind statusul socioeconomic în copilărie.[5] Cu excepția gastritei cu *H. pylori*, etiologiile infecțioase (bacterii, virusuri, fungi, paraziți) sunt rare, fiind complicații la pacienții imunocompromiși. Gastrita eozinofilică apare la pacienții cu gastroenterită eozinofilică, iar gastrita limfocitară la pacienții cu boală celiacă, prevalența lor suprapunându-se celei a bolilor de bază.[2]

Gastrita autoimună, o boală frecvent subdiagnosticată, este mai frecventă la femei și persoanele în vârstă. În populația generală, s-a estimat că prevalența sa variază între 2 și 5%, dar aceste estimări pot fi în mare parte dependente de contextul epidemiologic, comorbidități și selecția pacienților.[7] Gastrita autoimună a fost asociată în mod tradițional cu originea nord-europeană, dar studiile recente nu susțin o astfel de grupare rasială.[8]

Gastropatia reactivă (chimică) este prezentă la pacienții cu reflux biliar sau consum de medicație/alimente cu potențial „iritativ", atingând prevalențe de 45% la pacienții cu tratamente antiinflamatoare. Boala cunoaște o prevalență dependentă de vârstă, fiind prezentă în proporție de peste 20% la pacienții de peste 80 de ani.[9]

Etiopatogenie

Detectarea histologică a celulelor inflamatorii din *lamina propria* a mucoasei gastrice pune diagnosticul de gastrită. Topografia, severitatea și celularitatea leziunilor inflamatorii permite distingerea diferitelor variante etiologice ale gastritei. În afară de profilul celular al „populației inflamatorii", gastrita poate fi împărțită în două forme principale, non-atrofică și atrofică. Distincția între cele două este legată în mod esențial de riscul diferit de cancer.[3]

Gastrita indusă de *H. pylori*. *H pylori* este un agent patogen Gram negativ care colonizează mucoasa gastrică la suprafață, fiind considerată o boală infecțioasă. Transmiterea infecției se face pe cale fecal-orală. Infecția cu *H. pylori* provoacă întotdeauna gastrită, indiferent de simptome sau complicații.[10] Germenul posedă mai mulți factori de virulență care facilitează aderența celulară, deteriorarea celulelor și distrugerea joncțiunilor celulare strânse, precum și evaziunea de la răspunsul imun. Efectul patogenic al infecției este dependent de răspunsul inflamator al gazdei, verosimil condiționat genetic.[2] Gastrita cu *H. pylori* este asociată cu creșterea, scăderea sau nicio modificare generală a secreției de acid în stomac.[10] Gastrita cronică indusă apare fie ca formă non-atrofică, fie ca formă atrofică. Aceste două forme sunt fenotipuri ale gastritei în stadii diferite ale aceleiași boli de-a lungul vieții.[3,4] Secreția gastrică este stimulată dacă infecția este limitată la antru, cu relativa „crutare" a regiunii corporale. Dacă infecția afectează semnificativ corpul sau este pangastrită cu atrofie gastrică, secreția acidă scade.[11]

Gastrita autoimună. Sunt propuse două modele patogenice care nu se exclud:

- În zonele în care prevalența infecției cu *H. pylori* este ridicată, răspunsul imun la infecție reacționează încrucișat cu proteine ale pompei de protoni sau cu factorul intrinsec, ducând la o cascadă de răspunsuri celulare care distrug mucoasa oxintică, aceasta devenind funcțional și morfologic atrofică [2];
- În cel de-al doilea model, aceleași evenimente ar avea loc indiferent de prezența infecției cu *H. pylori*, ca o tulburare autoimună „primară" sau „pură"[12].

Alte gastrite

- Gastrita infecțioasă apare la pacienții imunocompromiși, vârstnici, alcoolici sau iatrogen, după rezecții mucosale și polipectomii; infecția generează o gastrită acută, supurativă, localizată la nivelul *muscularis mucosa* și al submucoasei[2];
- Gastroenterita eozinofilică este o patologie alergică poligenică, caracterizată de infiltrat eozinofilic dens, neregulat în straturile profunde ale mucoasei[2];
- Gastrita granulomatoasă este cel mai frecvent asociată bolii Crohn cu localizare gastrică și este caracterizată de infiltrat focal mononuclear periglandular;
- Gastrita limfocitară se caracterizează prin infiltrat cu limfocite mature intraepitelial, decelabil pe biopsiile gastrice la pacienții cu boală celiacă[2].

Gastropatia reactivă (chimică). Este o reacție a mucoasei gastrice la factorii iritanți, neinfecțioși, descrisă inițial ca expunere la refluxul biliar[13]. Alți factori de agresiune sunt antiinflamatoarele nesteroidiene aspirinice și non-aspirinice, antiagregantele plachetare, anticoagulantele, bifosfonații, suplimentele de fier, alcoolul și altele. Mecanismul obișnuit al lezării este un dezechilibru între factorii agresivi și cei de apărare, care mențin integritatea mucoasei gastrice. Modificările histologice sunt reprezentate de depleția de mucină, scăderea dimensiunilor celulelor columnare, care încep să dobândească o formă cuboidă, creșterea dimensiunilor nucleare și hipercromazia nucleară, determinând creșterea raportului nucleo-citoplasmatic, edem la nivelul corionului, lipsa celulelor inflamatorii sau un infiltrat inflamator predominant acut sau eozinofil. Poate fi prezent și un infiltrat inflamator cronic redus, difuz.[14]

Tabloul clinic

Infecția cu *H. pylori* determină gastrită cronică activă de severitate variabilă la aproape toți subiecții infectați, dar nu există manifestări specifice ale bolii.[4,11] Exprimarea leziunilor structurale ale mucoasei gastrice și, în consecință, și a simptomatologiei, este foarte variabilă.[10] Boala rămâne neevidentă clinic la majoritatea pacienților. Infecția cu *H. pylori* poate fi o cauză a simptomelor la o parte din pacienții care prezintă dispepsie (durere/senzație de arsură epigastrică neiradiată, senzație de plenitudine, sațietate precoce). La majoritatea pacienților, simptomele severe sunt tranzitorii[15], în absența bolii ulceroase. Aproximativ o treime sau mai puțini dintre pacienții infectați care au și „dispepsie funcțională" experimentează ameliorarea susținută a simptomelor după terapia de eradicare. Proporția de pacienți infectați a căror simptomatologie se îmbunătățește după terapia de eradicare este mai mare decât a celor cărora li se administrează doar terapie de suprimare a secreției acide.[5]

Gastrita autoimună nu este asociată cu niciun semn sau simptom gastrointestinal specific, fiind de obicei subdiagnosticată.[12,16] Până la apariția deficiențelor de micronutrienți, pacienții pot fi asimptomatici, deoarece majoritatea simptomelor sunt ușoare sau limitate la dispepsie.[12] Aclorhidria afectează motilitatea gastrică și microbiota, responsabile de simptomele gastrointestinale.[8] Prezența dispepsiei este asociată cu întârzierea diagnosticării (>24 luni), mai ales dacă pacientul a avut un diagnostic greșit de dispepsie funcțională.[17] Plenitudinea postprandială, sațietatea precoce, greața și scăderea în greutate sunt simptomele cele mai frecvente.[12,18] Prezența bolii de reflux gastro-esofagian nu ar trebui să excludă un diagnostic concomitent, refluxul non-acid fiind cauza simptomelor la pacienții cu gastrită autoimună.[19] Tabloul clinic este influențat de prezența diverselor forme de anemie.[20] Simptomele deficienței de fier apar independent și înainte de simptomele legate de anemia pernicioasă (scăderea toleranței și a capacității de efort).[16] Foarte tipic pentru gastrita autoimună este refractaritatea la terapia orală cu fier. În stadii avansate, pacienții cu deficit de vitamina B_{12} dezvoltă simptome neurologice: tulburări motorii și senzoriale periferice, proprioceptive, slăbiciune musculară, ataxie, tulburări de dispoziție, memorie sau chiar manifestări psihotice.[12,17]

Gastrita eozinofilică. Simptomatologia depinde de severitatea infiltratului eozinofilic și de implicarea (mult mai frecventă) a intestinului subțire. Tabloul

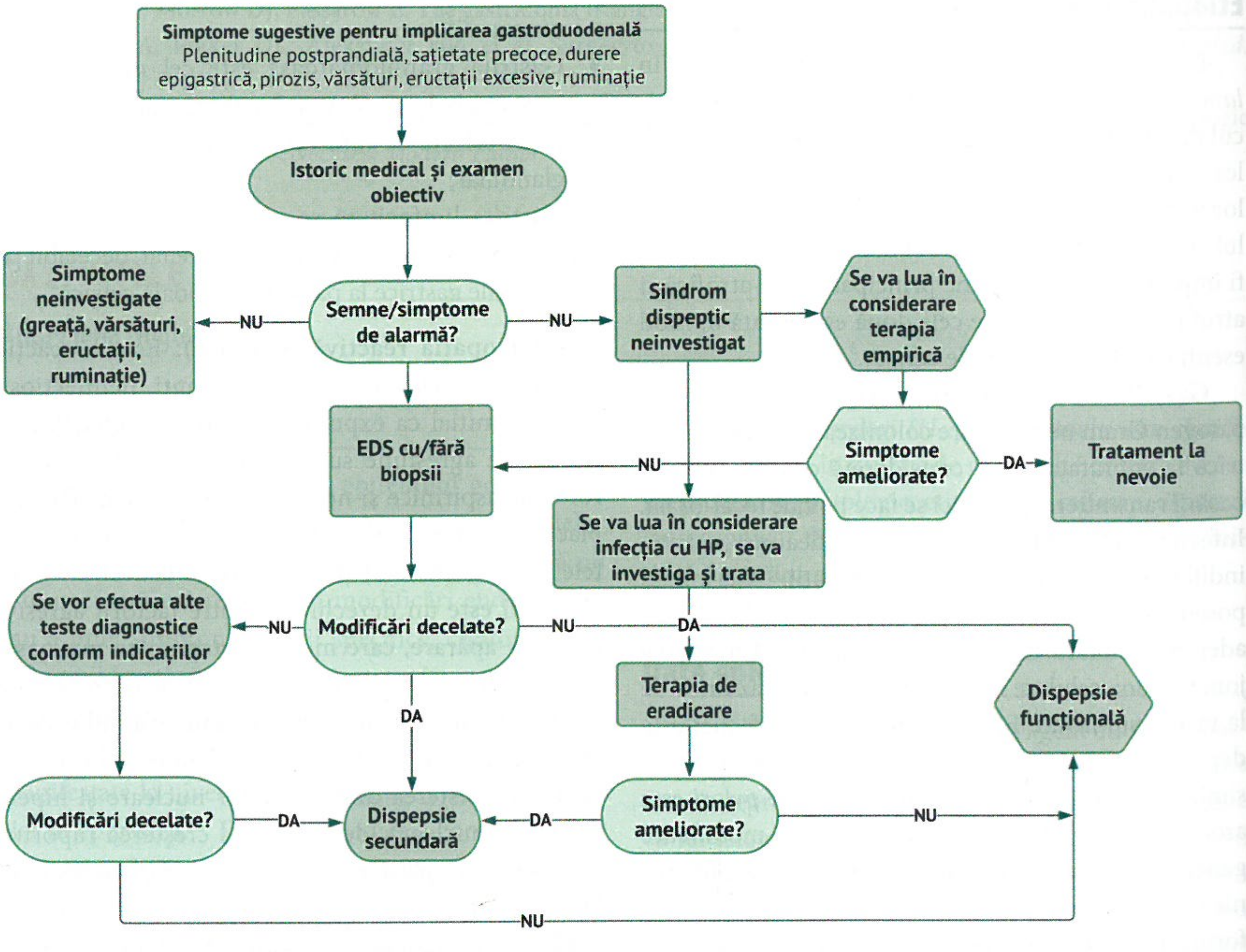

Simptome sugestive pentru implicarea gastroduodenală
Plenitudine postprandială, sațietate precoce, durere epigastrică, pirozis, vărsături, eructații excesive, ruminație
Istoric medical și examen obiectiv
Simptome neinvestigate (greață, vărsături, eructații, ruminație)
NU
Semne/simptome de alarmă?
NU
Sindrom dispeptic neinvestigat
Se va lua în considerare terapia empirică
EDS cu/fără biopsii
NU
Simptome ameliorate?
DA
Tratament la nevoie
Se va lua în considerare infecția cu HP, se va investiga și trata
Se vor efectua alte teste diagnostice conform indicațiilor
NU
Modificări decelate?
NU
DA
Terapia de eradicare
Dispepsie funcțională
DA
Modificări decelate?
DA
Dispepsie secundară
DA
Simptome ameliorate?
NU
NU

FIGURA 4. Algoritmul managementului clinic al pacientului cu simptome gastroduodenale

este dominat de durerea abdominală asociată, în funcție de extensia bolii, cu diaree, vărsături, enteropatie cu pierdere de proteine și malabsorbție.[21] Durerea abdominală acută poate fi prezentă și în cazurile de gastrită flegmonoasă (gangrenă), în care durerile sunt însoțite de greață și vărsături cu conținut gastric purulent, asociate cu febră, frisoane și sughiț.

Pentru **gastrita acută** este descris debutul brusc al durerii epigastrice, aceasta putând fi influențată de alimentație și asociată cu greață și vărsături. Gastrita acută apare după expunerea la anumite medicamente, alcool, conținut enteral, ischemie, infecții bacteriene, virale și fungice, stres acut (șoc), radiații, alergie și toxiinfecții alimentare, traume directe.[22]

Investigații paraclinice

La un pacient cu simptomatologie dispeptică, algoritmul de investigare este sintetizat în Fig. 4[23].

Testarea pentru infecția cu *H. pylori* joacă un rol-cheie în decizia terapeutică. O sinteză a metodelor de diagnostic al infecției este prezentată în Tabelul 5.

Endoscopia digestivă superioară vizualizează mucoasa și permite prelevarea biopsiilor, fiind recomandată pentru identificarea substratului simptomatologiei sugestive de gastrită, evaluarea riscului de cancer sau hemoragie digestivă, clasificarea și tratamentul bolii.[15]

În prezent, gastrita cronică este apreciată endoscopic utilizând clasificarea și criteriile Kyoto, elaborate de *Japan Gastroenterological Endoscopy Society* și prezentate în Tabelul 6.[24]

Aceasta evaluează efectele infecției cu *H. pylori* și riscul de cancer gastric, demonstrând precizie crescută a diagnosticării în studii. Gastrita autoimună se poate evalua endoscopic utilizând aceeași clasificare, corelată cu testele serice (anticorpi anti celulă-parietală gastrică și anticorpi anti-factor intrinsec).[24,25]

La examenul endoscopic, gastrita acută se poate prezenta ca fiind:[22]

- erozivă – eroziuni superficiale, eroziuni profunde, eroziuni hemoragice;
- neerozivă – edem și eritem al mucoasei.

Examenul histologic

Când este indicată endoscopia, aceasta trebuie să includă prelevarea biopsiilor din antrul și corpul gastric, de pe mica și marea curbură, precum și din *incisura angularis*. Piesele bioptice se prelevează și se prelucrează în conformitate cu protocoalele validate.[10] Clasificarea Sydney a modificărilor histologice gastrice include o gradare pe patru niveluri a inflamației și atrofiei glandulare și combină localizarea leziunilor cu aspectele imunologice și microbiologice, orientând diagnosticul și prognosticul (Tabelul 7).[26]

Analize de laborator

Testele serologice pentru detectarea anticorpilor împotriva *H. pylori* nu pot face diferența între infecția activă și cea anterioară.[10]

Pentru diagnosticarea gastritei autoimune se efectuează teste pentru autoanticorpii specifici și consecințele atrofiei gastrice: autoanticorpi anti-celule

TABELUL 5. Investigațiile diagnostice pentru infecția cu *H. pylori*[5]

Metode endoscopice	Histologie
	Test pentru urează din comerț
	Test rapid pentru urează de tip „la domiciliu"
	Cultură
	PCR: diagnostic/cultură
Teste repiratorii	Uree marcată cu C^{14}
	Uree marcată cu C^{13}
Teste din scaun	Antigen fecal
	PCR fecală
Serologie	Sânge venos
	Sânge capilar (*fingerprick*)
Evaluare clinică	Simptome

PCR, *polymerase chain reaction*

TABELUL 6. Aspectele endoscopice în „lumină albă" ale gastritei cronice cu *H. pylori*, conform clasificării Kyoto

Atrofie gastrică	Rețea capilară vizibilă, mucoasă subțire, Culoare gălbui-palid
Metaplazie intestinală	Plăci alb-cenușii și ușor înălțate, înconjurate de zone de mucoasă alternând cu pete roz și palide, formând o suprafață neregulată
Pliuri îngroșate (pliuri tortuoase)	Un pliu cu o lățime de 5 mm sau mai mult care nu este aplatizat sau este doar parțial aplatizat prin insuflare
Mucoasă nodulară	Un model miliar asemănător „pielii de găină", situat în principal în antru
Eritem difuz	Eritem uniform cu expansiune continuă, observată în mucoasa neatrofică, în principal la nivelul corpului gastric
Dispunere regulată a venulelor colectoare (RVC)	De la distanță apar ca puncte numeroase, de aproape au aspectul unui model regulat cu forme asemănătoare stelelor de mare, dispuse în corpul gastric
Eritem „geografic" (*map-like*)	Leziuni eritematoase multiple plate sau ușor deprimate cu diferite forme, dimensiuni și densități

TABELUL 7. Clasificarea Sydney a gastritelor[26]

Tipul gastritei	Factori etiologici	Sinonime pentru gastrită
Non-atrofică	*H. pylori*	Superficială
	Alți factori (?)	Gastrită difuză antrală
		Gastrită cronică antrală
		Interstițială-foliculară
		Hipersecretorie
		Tipul B
Atrofică		
Autoimună	Boală autoimună	Tipul A
	H. pylori (?)	Gastrită difuză corporală
		Asociată anemiei pernicioase
Gastrită atrofică multifocală	*H. pylori*	Tipul B
	Factori de mediu	Metaplazică
		Pangastrită atrofică
Forme speciale		
Chimică	Substanțe chimice iritante	Reactivă
	Suc biliar	De reflux
	AINS	Asociată AINS
	Alți factori	Tipul C
Radică	Radiații	
Limfocitară	Idiopatică?	Varioliformă
	Gluten	Asociată bolii celiace
	Medicamente	
	H. pylori	
Granulomatoasă (neinfecțioasă)	Boala Crohn	
	Sarcoidoză	
	Granulomatoză cu poliangeită și alte vasculite	
	Corpi străini	
	Idiopatică	
Eozinofilică	Alergii medicamentoase	Alergică
	Alte alergii	
Alte gastrite infecțioase	Bacterii (altele decât *Helicobacter pylori*)	Flegmonoasă
	Virusuri	Citomegalovirus
	Fungi	
	Paraziți	

AINS, antiinflamatoare nesteroidiene

parietale și autoanticorpi anti-factorul intrinsec și serologia funcțională a mucoasei gastrice (raportul pepsinogen I/pepsinogen II, gastrină 17).[12]

Tabloul hematologic influențat de patologia gastrică se evaluează prin hemoleucograma cu formula leucocitară, analizele pentru dozarea fierului seric, a vitaminei B_{12}, a folaților.

Pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al gastritei acute se efectuează, pe lângă hemoleucograma completă, testele funcției hepatice și renale, teste ale veziculei biliare și ale funcției pancreatice, testul de sarcină, testul pentru hemoragii oculte din scaun.

Diagnosticul pozitiv

Endoscopia digestivă superioară și biopsia sunt standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului, identificarea distribuției, severității și etiologiei gastritei.

Clasificarea bolii

Există numeroase clasificări ale gastritei.

Clasificarea etiologică a fost propusă de Consensul de la Kyoto (Tabelul 8) și inclusă în clasificarea internațională a bolilor pentru studiul mortalității și morbidității, ICD.[1,15]

Clasificarea histologică este cea care utilizează sistemul Sydney prezentat la examenul histologic.

Clasificarea în funcție de evoluție distinge:

- Gastrita acută – în general secundară factorilor externi (medicamente, alcool etc.) sau infecțioasă (virală, bacteriană alta decât cu *H. pylori*, etc) și care endoscopic poate fi erozivă sau neerozivă, în general manifestă clinic (durere epigastrică, grețuri, vărsături);
- Gastrita cronică – cel mai frecvent asociată infecției cu *H. pylori* și/sau prin mecanism autoimun, caracterizată endoscopic cu ajutorul modificărilor descrise în scorul Kyoto (atrofie, metaplazie, eritem, nodularitate etc.), cu simptomatologie inconstantă și nespecifică de tip dispeptic.

Diagnosticul diferențial

Diferențierea între diversele forme etiologice de gastrită se face prin anamneză, examen endoscopic și histologic. Gastrita autoimună și gastrita cronică cu *H. pylori* au particularități de prezentare clinică, serologie (profiluri imunologice și funcționale), histopatologie și risc neoplazic prezentate în Fig. 5.[27]

Alte condiții clinice care au simptomatologie asemănătoare sau sunt stadii evolutive și complicații ale gastritelor nediagnosticate sunt prezentate în Tabelul 9.

TABELUL 8 **Clasificarea etiologică a gastritelor**

Gastrita autoimună
Gastrita infecțioasă
Gastrita indusă de *H. pylori*
Gastrita bacteriană, alta decât *H. pylori*
Gastrita cu *Helicobacter heilmannii*
Gastrita cu enterococ
Gastrita micobacteriană
Gastrita sifilitică secundară
Flegmonul gastric
Gastrita virală
Cu enterovirus
Cu citomegalovirus
Gastrita fungică
Mucormicoza
Candidoza gastrică
Histoplasmoza gastrică
Gastrita parazitară
Cu *Criptosporidium*
Strongyloides stercorale gastric
Anisakiaza gastrică
Gastrita de cauze externe
Gastrita indusă de medicamente
Gastrita alcoolică
Gastrita de iradiere
Gastrita chimică
Gastrita datorată refluxului duodenal
Gastrita de alte cauze externe specificate
Gastrita de cauze specifice
Gastrita limfocitară
Boala Ménétrier
Gastrita alergică
Gastrita eozinofilică
Gastrita din alte boli
Gastrita datorată sarcoidozei
Gastrita datorată vasculitei
Gastrita din boala Crohn

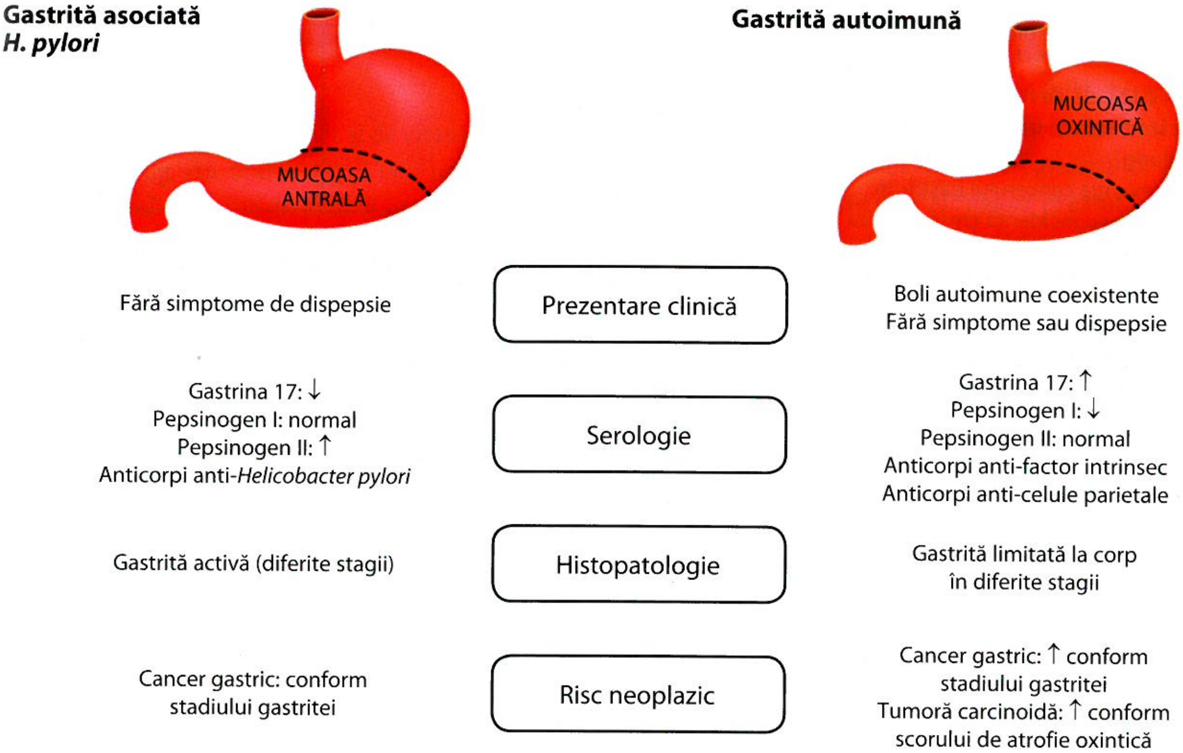

Gastrită asociată
H. pylori
MUCOASA ANTRALĂ
Gastrită autoimună
MUCOASA OXINTICĂ
Fără simptome de dispepsie
Prezentare clinică
Boli autoimune coexistente
Fără simptome sau dispepsie
Gastrina 17: ↓
Pepsinogen I: normal
Pepsinogen II: ↑
Anticorpi anti-Helicobacter pylori
Serologie
Gastrina 17: ↑
Pepsinogen I: ↓
Pepsinogen II: normal
Anticorpi anti-factor intrinsec
Anticorpi anti-celule parietale
Gastrită activă (diferite stagii)
Histopatologie
Gastrită limitată la corp în diferite stagii
Cancer gastric: conform stadiului gastritei
Risc neoplazic
Cancer gastric: ↑ conform stadiului gastritei
Tumoră carcinoidă: ↑ conform scorului de atrofie oxintică

FIGURA 5. Gastrita cu *H. pylori* vs. gastrita autoimună – principalele diferențe de prezentare clinică, serologie (profiluri imunologice și funcționale), patologie și risc neoplazic.

TABELUL 9. **Diagnosticul diferențial al gastritelor**

Cancerul gastric
Colecistita litiazică și non-litiazică
Sindromul Zollinger-Ellison
Dispepsia
Pancreatita
Ischemia miocardică
Limfomul gastric
Boala celiacă
Neoplazia endocrină multiplă

Tratamentul

Abordarea terapeutică a bolii depinde de etiologie, stadiul evolutiv și riscul de complicații.

Gastrita cu *H. pylori*

Infecția cu *H. pylori* se tratează în funcție de mai multe criterii, care includ simptomele pacientului sau riscul de cancer, fiind sintetizate de *World Gastroenterology Organisation* (WGO) (Tabelul 10).[5]

TABELUL 10. Indicațiile pentru tratamentul infecției cu *H. pylori*

- Ulcer duodenal sau gastric, acut sau în antecedente, cu sau fără complicații
- Limfom gastric de zonă marginală (limfomul țesutului limfoid asociat mucoasei gastrice – MALT)
- Atrofia mucoasei gastrice și/sau metaplazie intestinală
- Post-rezecția cancerului gastric
- Pacienții cu rude de gradul I care au prezentat cancer gastric
- Pacienții care doresc tratarea infecției cu *H. pylori* (după consultul medical complet)
- Dispepsie funcțională
- Pentru reducerea riscului de ulcer peptic și hemoragie digestivă superioară la pacienții naivi tratați cu AINS
- Anterior inițierii tratamentului de lungă durată cu aspirină la pacienții cu risc crescut de ulcer și complicații determinate de acesta
- Pacienții sub tratament cu doze mici de aspirină pe termen lung care prezintă un istoric de hemoragie digestivă superioară și perforație
- Pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian care necesită tratament cu IPP pe termen lung
- Pentru prevenția cancerului gastric în comunitățile cu incidență crescută (strategie de prevenție)
- Anemie feriprivă fără o cauză evidentă sau purpură trombocitopenică idiopatică

IPP, inhibitori de pompă de protoni; MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue.*

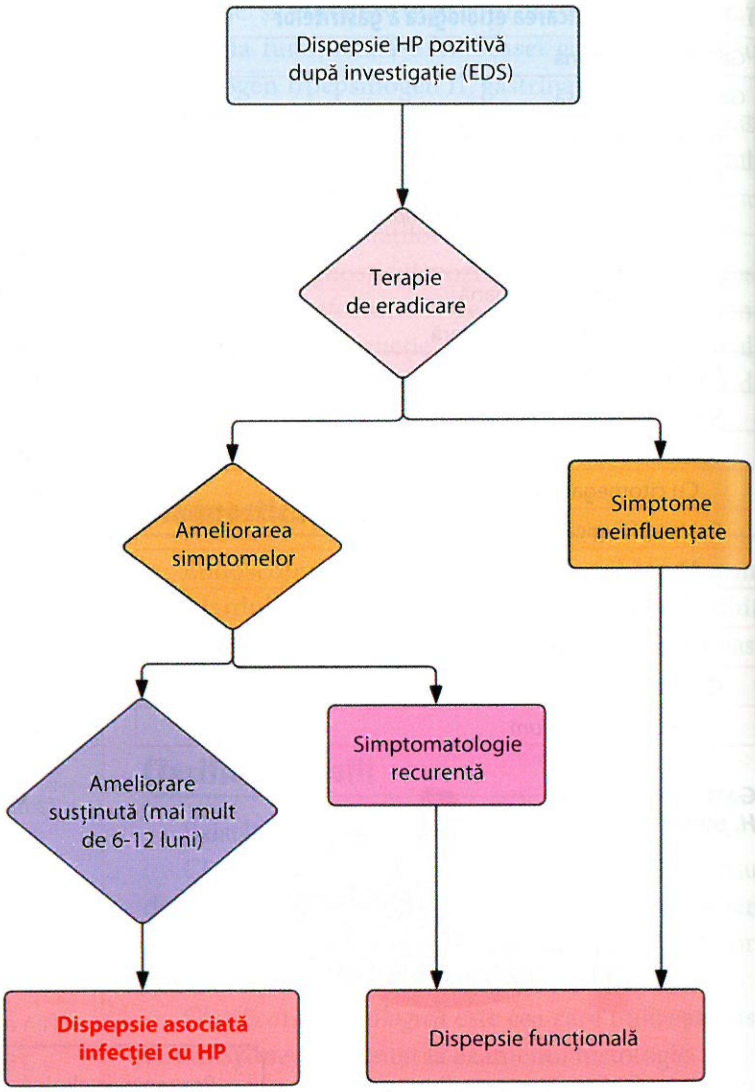

Dispepsie HP pozitivă după investigație (EDS)
Terapie de eradicare
Ameliorarea simptomelor
Simptome neinfluențate
Ameliorare susținută (mai mult de 6-12 luni)
Simptomatologie recurentă
Dispepsie asociată infecției cu HP
Dispepsie funcțională

FIGURA 6. Algoritmul de management al simptomatologiei dispeptice asociate infecției cu *H. pylori*[15]

TABELUL 11. Curele de eradicare a *H. pylori* – tripla și cvadrupla terapie – compoziția tipică, dozajul și durata

TRIPLA TERAPIE	1	2	3
Administrate de 2 ori/zi, 7-14 zile	IPP	Amoxicilină 1 g	Claritromicină 500 mg
	IPP	Metronidazol 400 mg	Claritromicină 500 mg
	IPP	Amoxicilină 1g	Metronidazol 400 mg
Administrate de 2 ori/zi, 7-14 zile	IPP	Amoxicilină 1 g	Levofloxacină 500 mg
Administrate de 2 ori/zi, 7-14 zile	IPP	Amoxicilină 1 g	Rifabutină 150 mg

CVADRUPLA TERAPIE	1	2	3	4
Administrate 7-14 zile	IPP de 2 ori/zi	Bismut 120 mg de 4 ori/zi	Metronidazol 400-500 mg de 3 ori/zi	Tetraciclină 500 mg de 4 ori/zi
	Amoxicilina 500-100 mg de 3 ori/zi a fost înlocuită cu tetraciclină			
Administrate de 2 ori/zi, 7-14 zile	Bismut 240 mg	IPP	Amoxicilină 1 g	Claritromicină 500 mg

IPP, inhibitori de pompă de protoni.

Curele de eradicare a *H. pylori* trebuie alese în funcție de estimarea rezistenței regionale și individuale la antibiotic, în special rezistența primară la claritromicină, cu evitarea retratamentelor cu aceeași schemă. Pentru influențarea complianței la tratament trebuie obținut consimțământul informat al pacientului privind beneficiile și riscurile.[5] În Tabelul 11 este prezentată o sinteză a dozelor, duratei și asocierilor medicamentoase recomandate.[5]

În general, eradicarea *H. pylori* este superioară terapiei placebo sau antisecretorii acide pentru ameliorarea pe termen lung a simptomelor, dar amploarea

TABELUL 12. Complicațiile gastritelor

Ulcer peptic
Gastrită cronică atrofică (rezultată în principal din infecția de lungă durată cu *H. pylori*)
Metaplazie/displazie gastrică
Cancer gastric (adenocarcinom)
Anemie cu deficit de fier (gastrită cronică și stadiile incipiente ale gastritei autoimune)
Deficit de vitamina B_{12} (gastrită autoimună)
Hemoragie gastrică
Aclorhidrie (gastrită autoimună, gastrită cronică)
Perforație gastrică
Limfom de țesut limfoid asociat mucoasei gastrice (MALT).
Tumori neuroendocrine (complică gastrita autoimună)
Deficit de vitamina C, vitamina D, acid folic, zinc, magneziu și calciu (gastrită autoimună atrofică)

beneficiului este mică.[10] Algoritmul de management al simptomatologiei dispeptice asociate infecției cu *H. pylori* este sintetizat în Fig. 6.[15]

Tratamentul pe termen lung cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) alterează topografia gastritei cu *H. pylori*. Eradicarea *H. pylori* ameliorează gastrita la utilizatorii de IPP pe termen lung.[10]

Gastrita autoimună

Se tratează deficitul de fier și de vitamina B_{12} (parenteral 1 000 μg sau oral 1 000-2 000 μg). Se monitorizează nivelul de fier și de folat și se administrează cura de eradicare a *H. pylori*, dacă infecția este dovedită.

Modificarea dietei și a stilului de viață completează tratamentul gastritei și înseamnă renunțarea la alcool, fumat, alimentele condimentate, intens procesate, precum și gestionarea stresului, reevaluarea indicației pentru medicamentele antiinflamatoare și modificarea dietei în gastrita eozinofilică.[4,12]

Gastritele acute

Gastropatiile reactive (chimice), mai ales în formele acute, necesită tratamente cu antisecretoare acide (IPP, blocante ale receptorilor H_2) sau protectoare gastrice (sucralfat, alginat, etc). Gastritele virale, fungice se tratează cu angenți utilizați în infecțiile cu alte localizări, iar flegmonul gastric și unele parazitoze gastrice impun tratamentul endoscopic sau chirurgical.

Evoluție. Complicații

Gastrita cronică rămâne neevidentă clinic la majoritatea pacienților, dar poate evolua spre complicații severe, ulcer și cancer, în funcție de subtipul histologic și etiologic. O sinteză a posibilelor complicații este prezentată în Tabelul 12.

Prognosticul și monitorizarea bolii

Micromediul atrofic rezultat din infecția cu *H. pylori* este responsabil pentru etiopatogenia a mai mult de 90% din cancerele gastrice.[28] Influența factorilor de mediu este subordonată efectului infecției cu *H. pylori*. Scorul de atrofie evaluabil la biopsie prin sistemul OLGA (*Operative Link for Gastrite Assessment*) prezice riscul de dezvoltare a cancerului. Atrofia din contextul infecției cu *H. pylori* prezintă un risc mult mai mare de dezvoltare a cancerului gastric față de atrofia din gastrita autoimună. Urmărirea la intervale regulate și prin utilizarea protocoalelor de biopsie este obligatorie la pacienții cu gastrită atrofică severă.[10] În cazul gastritelor autoimune este necesară supravegherea endoscopică și bioptică și pentru riscul de apariție a tumorilor neuroendocrine.[12]

DE REȚINUT

- Gastrita este definită de modificări histologice inflamatorii ale mucoasei gastrice, asociate sau nu cu simptome și modificări endoscopice.
- Termenul *gastrită* este utilizat eronat pentru a defini sindromul dispeptic.
- Clasificarea etiopatogenetică a gastritei este esențială pentru tratament, stadializare, evoluție și prognostic.
- Gastrita cronică cu *H. pylori* este forma cea mai frecventă a gastritei în lume.
- Gastrita autoimună se asociază cu modificări imunologice, hematologice, neurologice și necesită monitorizare și tratament specifice pentru riscul complicațiilor.
- Gastropatia reactivă (chimică) apare ca urmare a expunerii la refluxul duodenal sau la agenți externi și poate genera simptome acute.
- Infecția cu *H. pylori* este factorul etiologic primar pentru adenocarcinomul gastric, iar strategiile de tratament și monitorizare endoscopică și bioptică ale gastritei induse sunt esențiale pentru influențarea mortalității.

Bibliografie

1. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. Available from: https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1595026136
2. Washington MK, Peek Jr RM. Gastritis and gastropathy. In: Yamada's Textbook of Gastroenterology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2022. p. 1004–22. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119600206.ch51

3. Rugge M, Sugano K, Sacchi D, et al. Gastritis: an update in 2020. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020; 18(3):488–503.
4. Azer SA, Akhondi H. Gastritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2023. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/
5. World Gastroenterology Organisation (WGO) [Internet]. Available from: https://www.worldgastroenterology.org
6. Mana F, Vandebosch S, Miendje Deyi V, et al. Prevalence of and risk factors for H. pylori infection in healthy children and young adults in Belgium anno 2010/2011. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2013; 76(4):381–5.
7. Massironi S, Cavalcoli F, Rossi RE, et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168(5):755–61.
8. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(9):529–41.
9. Maguilnik I, Neumann WL, Sonnenberg A, Genta RM. Reactive gastropathy is associated with inflammatory conditions throughout the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(8):736–43.
10. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; 71(9):1724–62.
11. Malfertheiner P. The intriguing relationship of Helicobacter pylori infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis Basel Switz.* 2011; 29(5):459–64.
12. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primer.* 2020; 6(1):56.
13. Lewin, Weinstein and Riddell's Gastrointestinal Pathology and ... [Internet]. Available from: https://shop.lww.com/Lewin--Weinstein-and-Riddell-s-Gastrointestinal-Pathology-and-its-Clinical-Implications/p/9780781722162
14. El-Zimaity H, Choi WT, Lauwers GY, Riddell R. The differential diagnosis of Helicobacter pylori negative gastritis. *Virchows Arch.* 2018; 473(5):533–50.
15. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015; 64(9):1353–67.
16. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr 1946.* 2016; 166(13–14):424–30.
17. Lenti MV, Miceli E, Cococcia S, et al. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50(2):167–75.
18. Lahner E, Carabotti M, Esposito G, et al. Occurrence and predictors of metaplastic atrophic gastritis in a nation-wide consecutive endoscopic population presenting with upper gastrointestinal symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30(11):1291–6.
19. Carabotti M, Esposito G, Lahner E, et al. Gastroesophageal reflux symptoms and microscopic esophagitis in a cohort of consecutive patients affected by atrophic body gastritis: a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54(1):35–40.
20. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol.* 2018; 182(3):319–29.
21. Abou Rached A, El Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016; 7(4):513–23.
22. Acute Gastritis: Background, Pathophysiology, Etiology. 2023 Feb 3; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/175909-overview#a5
23. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150(6):1380–92.
24. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(5):466–77.
25. Dohi O, Majima A, Naito Y, et al. Can image-enhanced endoscopy improve the diagnosis of Kyoto classification of gastritis in the clinical setting? *Dig Endosc.* 2020; 32(2):191–203.
26. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, the Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis H 1994. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(10):1161.
27. Coati I, Fassan M, Farinati F, et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(42):12179–89.
28. Rugge M, Savarino E, Sbaraglia M, Bricca L, Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis.* 2021; 53(10):1237–46.

Capitolul 35
Tulburările funcționale digestive

Petruța Violeta Filip, Corina Silvia Pop

Tulburările funcționale digestive, cel mai frecvent diagnostic în gastroenterologie, sunt recunoscute ca fiind anomalii morfologice și funcționale, care apar adesea în combinație.[1,2] Acestea din urmă includ tulburări de motilitate, hipersensibilitate viscerală, alterarea mucoasei și funcției sistemului imunitar, alterarea microbiotei intestinale, precum și alterarea funcțiilor sistemului nervos central. Cercetările asupra axei intestin-creier au dus la stabilirea criteriilor de diagnostic specific[2]. Un rol important l-a jucat Fundația Roma, care a creat criteriile de diagnostic pe care le-a operaționalizat, astfel încât informațiile despre tulburările funcționale digestive să fie diseminate[2,3]. În anul 2016 au fost publicate criteriile îmbunătățite într-un compendiu numit Roma IV[2]. Acest compendiu îmbunătățit cuprinde:

1) Actualizarea datelor clinice din literatura de specialitate;
2) Noi informații despre microbiomul intestinal, interacțiunile intestin-creier, farmacogenomică, dar și implicațiile bio-psihosociale, de gen și interculturale ale tulburărilor funcționale digestive;
3) Reducerea utilizării imprecise și ocazionale a unor termeni care stigmatizează;
4) Utilizarea algoritmilor actualizați de diagnostic;
5) Încorporarea informațiilor despre experiența bolii pacientului, dar și a biomarkerilor care ar putea duce la un tratament mai țintit.

Este importantă înțelegerea tulburărilor funcționale digestive, pentru a stabili un plan corect de îngrijire a pacientului.

Definiție

Tulburările funcționale digestive reprezintă un grup de tulburări cronice comune atât populației pediatrice, cât și adulților[2,4-7]. Cele mai importante tulburări sunt reprezentate de durerea toracică funcțională cu origine esofagiană, dispepsia funcțională și sindromul de intestin iritabil[5,7]. Toate acestea sunt caracterizate de simptome precum durerea recurentă sau disconfortul de la nivelul sternului, al etajului abdominal superior sau inferior[7].

Diagnosticul este stabilit în funcție de simptomatologia specifică fiecărui sindrom, în absența altor patologii. Deși prognosticul este unul favorabil, adesea este afectată calitatea vieții pacientului[5]. Tulburările funcționale digestive sunt prezente la unu din 5 americani, producând un impact economic uriaș, ajungând la miliarde de dolari anual[1]. Managementul acestor sindroame este de multe ori dificil, având în vedere limitarea din punctul de vedere al terapiei farmacologice, astfel încât, uneori, se impune și consilierea psihologică[1].

Clasificarea conform criteriilor Roma IV este bazată în primul rând pe simptome, ceea ce favorizează folosirea acestora în practica clinică. Astfel, se propune clasificarea tulburărilor pe regiuni anatomice pentru a stabili diagnosticul și managementul. Însă localizarea simptomelor nu este suficientă, mai ales la tulburările funcționale digestive care asociază și durere (sindromul durerii abdominale mediate central, sindromul de intestin iritabil, dispepsia funcțională), care nu sunt ușor de localizat, ele fiind secundare dereglărilor căilor de control sistem nervos central – sistem nervos enteric[1,5].

Date epidemiologice

Tulburările funcționale digestive sunt foarte frecvente, prevalența la nivel mondial atingând 40%. Sunt mai frecvente la femei decât la bărbați și prevalența scade odată cu vârsta[6]. Această patologie reprezintă 12% din cazurile prezentate în serviciile de asistență primară și 30% din consulturile gastroenterologice din ambulatoriu[2]. Mai mult de 50% dintre aceste cazuri au prezentări frecvente în sistemul medical într-un an, comparativ cu populația generală. Din nefericire, povara acestor patologii are impact economic, astfel încât îngrijirea și tratamentul ajung la costuri uriașe[2]. Conform datelor publicate de *National Health Services* (NHS), în Marea Britanie, în perioada 2014-2015, costurile de îngrijire, tratament spitalicesc și respectiv prescripția de rețete au fost de cel puțin 72 de milioane de lire sterline[8].

Pacienții cu patologie funcțională digestivă asociază frecvent durere cronică (fibromialgie), dar și alte sindroame funcționale (sindromul de oboseală cronică), iar în 2/3 din cazuri vor asocia anxietate și depresie[9]. Prin urmare, pacienții au o calitate proastă a vieții, care conduce la costuri mai mari comparativ cu alte afecțiuni cronice (de exemplu, artrita reumatoidă, insuficiența cardiacă), fiind importantă recunoașterea și gestionarea rapidă a acestei patologii[6].

Etiopatogenie

Fiziopatologia rămâne incomplet înțeleasă, dar este probabil legată de comunicarea defectuoasă dintre intestin și creier, ceea ce duce la tulburări de motilitate, hipersensibilitate viscerală și modificări ale microbiotei gastrointestinale, mucoasei și funcției imune și a sistemului nervos central[2,7,10]. Fiecare sindrom în parte este definit de criterii ce includ anomalii ale axei creier-intestin, care conduc la tulburări de motilitate gastrointestinală, anomalii ale secreției, funcției imune sau sensibilitate viscerală[10].

Tulburările funcționale digestive sunt mai frecvente la femei, din cauza sensibilității la stres, a percepției viscerale, precum și asocierii de tulburări psihiatrice și durere cronică, ce răspund la terapii țintite non-farmacologice și farmacologice[7]. 30-70% din pacienții cu tulburări funcționale digestive prezintă alterarea percepției dureroase la stimuli viscerali („hipersensibilitate viscerală"). În mod normal, stimulii precum contracțiile fiziologice sau distensia generată de alimente ori gaze, stimularea chimică determinată de secrețiile fiziologice (săruri biliare, acid clorhidric) generează disconfort sau durere[7,10]. Unii stimuli pot fi spontani (peristaltismul) sau secundari distensiei conținutului intraluminal (ingestia de alimente, lichide, gaz sau materii fecale)[2].

Hipersensibilitatea viscerală se poate asocia cu răspunsuri aberante la diferite senzații viscerale din anumite zone ale tubului digestiv[2].

DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ

Dispepsia reprezintă un complex de simptome cu origine gastroduodenală, care include plenitudine postprandială sau sațietate precoce, durere sau arsură epigastrică (pirozis), simptomatologie debutată de cel puțin 6 luni[11]. 80% dintre pacienții cu dispepsie nu au afectare organică și prezintă dispepsie funcțională[11]. Dispepsia funcțională afectează cel puțin 16% dintre indivizii sănătoși[12]. Fiind o tulburare funcțională cronică a tubului digestiv, fără tratament specific, are un impact negativ asupra calității vieții pacientului și funcționării acestuia din punct de vedere social. Factorii de risc includ infecția cu *Helicobacter pylori*, consumul de antiinflamatoare nesteroidiene, fumatul, sexul feminin, tulburările psihologice[12,13]. Pentru a diagnostica dispepsia funcțională este necesară endoscopia digestivă superioară, care nu-și găsește utilitatea la persoanele mai tinere de 55 de ani, în lipsa simptomelor de alarmă (scădere ponderală, anemie, hemoragie digestivă, vărsături recurente, istoric familial de cancer)[5,6,11-13].

Tabloul clinic

Diagnosticul de dispepsie funcțională poate fi dificil de stabilit. Clinic nu poate fi diferențiată de dispepsia organică. Este necesară anamneza detaliată, care să includă detalii legate de stilul de viață, dietă, starea psihologică, istoricul de cancer familial, precum și prezența simptomelor de alarmă[11,12].

Pacienții pot prezenta greață postprandială, vărsături, sațietate precoce, meteorism abdominal, disconfort, durere epigastrică sau în hipocondrul drept[3,11-13]. Greața postprandială reprezintă cel mai frecvent simptom. Dacă pacientul asociază vărsături recurente sau persistente, se va face diagnosticul diferențial cu gastropareza, stenoza pilorică, sindromul de hiperemeză la canabis[11]. Dispepsia funcțională poate coexista alături de alte sindroame funcționale, precum boala de reflux gastro-esofagian, sindromul de intestin iritabil, migrena, sindromul de oboseală cronică, vezica urinară hiperactivă sau fibromialgia[11]. Coexistența altor simptome reasigură clinicianul că tabloul clinic aparține dispepsiei funcționale[12].

Investigații paraclinice

Este necesară diferențierea de o patologie organică; din nefericire, nu există niciun biomarker care poate facilita diagnosticul[11,12]. Nu se recomandă efectuarea de analize de laborator complexe uzual pentru toți pacienții[13]. Se recomandă hemograma completă, pentru a exclude anemia. Dacă există o suspiciune mare de afectare hepato-biliară, când pacientul prezintă durere epigastrică severă, se impune dozarea enzimelor hepatice (transaminaze, bilirubina totală și directă, fosfataza alcalină, gama-glutamil-transferaza)[2]. Nu se efectuează uzual dozarea de amilază și lipază (pentru excluderea pancreatitei), hormoni tiroidieni sau serologia pentru boala celiacă[11]. Endoscopia digestivă superioară este normală la aproximativ 80% dintre pacienții cu dispepsie funcțională, astfel încât ghidurile nu recomandă efectuarea acesteia uzual la pacienții mai tineri de 60 de ani, chiar și în prezența semnelor de alarmă[12]. Se recomandă testul pentru antigen fecal de *Helicobacter pylori* sau testul respirator cu uree, iar dacă testul este pozitiv, se va efectua tratamentul de eradicare[14]. Dacă simptomele persistă, se va efectua endoscopie digestivă superioară, cu prelevarea de biopsii și obținerea de culturi pentru *Helicobacter*[12,14]. Efectuarea ecografiei abdominale și a tomografiei computerizate în absența simptomelor și semnelor de alarmă nu este recomandată[12].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul este stabilit în primul rând în urma anamnezei sugestive și a examenului clinic normal. În literatura de specialitate a fost descris semnul Carnett, care diferențiază durerea abdominală cronică de durerea viscerală cu o acuratețe de 90%[11,12]. Pacientul este rugat să contracte musculatura abdominală prin ridicarea capului de pe pat fără a se ajuta de mâini[12]. Dacă durerea se accentuează la contractarea peretelui abdominal, atunci este de cauză musculară (testul Carnett pozitiv), iar dacă se ameliorează, durerea este viscerală (testul Carnett negativ)[11,12]. În plus, examinarea pacienților necesită observarea atentă, deoarece cei cu afectare funcțională își mențin adesea ochii închiși în timpul examinării[12].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial include patologii precum boala de reflux gastro-esofagian, consumul de medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene, antagoniști de calciu, preparate cu fier, inhibitori ai enzimei de conversie, glucocorticoizi, metilxantine, antibiotice (tetraciclina, eritromicina), boala peptică ulceroasă (infecția cu *Helicobacter pylori*), litiaza biliară, disfuncții ale sfincterului Oddi, cancerul de veziculă biliară, pancreatita cronică sau cancerul pancreatic, boala Crohn, neoplaziile eso-gastrice, gastropareza, carcinomul hepatocelular, parazitoze gastrointestinale (*Giardia lamblia*), boli infiltrative (gastroenterita eozinofilică, amiloidoza, sarcoidoza).[11,12]

Tratament

Este important ca pacientul să fie asigurat că nu există o patologie organică, să i se explice fiziopatologia și evoluția bolii, iar tratamentul trebuie adresat simptomelor, cu mențiunea că, în aceste condiții, tratamentul medicamentos are limitări[12]. În plus, pacientul trebuie să aibă în vedere schimbarea stilului de viață și evitarea anumitor tipuri de alimente sau a efortului fizic. Se recomandă ca pacienții să scadă consumul de băuturi alcoolice și cafea pentru a îmbunătăți simptomatologia[6].

Dispepsia secundară infecției cu *Helicobacter pylori* este prezentă la aproximativ 5% din cazuri, iar terapia de eradicare nu influențează simptomatologia, precum sațietatea precoce sau plenitudinea postprandială (Tabelul 1)[11]. Aceasta este mai eficientă asupra durerii sau arsurii epigastrice[11,12].

Tratamentul de suprimare acidă are un rol important în scăderea acidității gastrice, având în vedere faptul că pacienții cu dispepsie funcțională prezintă alterarea clearance-ului duodenal, dar și hipersensibilitate duodenală la acidul gastric[11,12]. Nu există date în literatură care să susțină rolul administrării de antiacide, sucralfat sau bismut pentru a îmbunătăți simptomatologia[12].

Administrarea de prochinetice poate fi benefică, având în vedere că s-a demonstrat că unii pacienți asociază anomalii ale motilității gastrice, mai ales ale fornixului gastric[12]. În Japonia și India a fost aprobată administrarea în dispepsia funcțională de acotiamidă, un inhibitor de acetilcolinesterază care relaxează fornixul gastric[15]. Alte medicamente cu rol de relaxare a fornixului sunt inhibitorii receptorilor serotoninergici, 5-HT (5-hidroxitriptamina)[16].

TABELUL 1. Algoritmul farmacologic pentru managementul dispepsiei funcționale (adaptat după A. Fikree și P. Byrne. Management of functional disorders, Royal College of Physcians, 2021)[6]

Toleranța alimentară	Durere	Tulburări psihiatrice/ Simptome recurente
Eradicarea HP	Eradicarea HP	**Antidepresive triciclice:** Amitriptilină Imipramină Mirtazapină Buspironă
Inhibitori de pompă de protoni	Inhibitori de pompă de protoni	
Prochinetice Metoclopramidă Domperidonă Eritromicină Prucalopride	Blocante de receptori H_2	
	Pregabalină	
Mirtazapină Buspironă	Amitriptilină Imipramină	

Administrarea de neuromodulatori centrali în doze mici reprezintă una dintre resursele terapeutice pentru dispepsia funcțională. Antidepresivele triciclice, inclusiv imipramina și amitriptilina, în ciuda efectelor adverse, au un efect mai bun decât placebo[12,16]. Astfel, imipramina ameliorează simptome precum durerea epigastrică, plenitudinea postprandială, sațietatea precoce, vărsăturile și meteorismul abdominal[16]. Mirtazapina ameliorează sațietatea precoce, scăderea ponderală și îmbunătățește calitatea vieții pacientului[11]. Un studiu clinic din Hong Kong a demonstrat eficacitatea administrării de rifaximină, antibiotic neresorbabil, cu rol în reglarea microbiomului intestinal și ameliorarea majorității simptomelor, dar și a plenitudinii postprandiale[17].

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL (SII)

Reprezintă cea mai comună tulburare funcțională, care afectează cu precădere femeile (70%)[18]. Simptomatologia constă în durere abdominală, meteorism și alterarea tranzitului intestinal, cu impact negativ asupra calității vieții pacientului[18]. Femeile raportează această simptomatologie mai frecvent decât bărbații, posibil secundar nivelului hormonal diferit, care poate juca un rol important în alterarea percepției dureroase la expansiunea lumenului intestinal[2]. Criteriile Roma IV reprezintă modelul de referință pentru stabilirea diagnosticului. Diagnosticul pozitiv constă în durerea abdominală recurentă, care este prezentă cel puțin o zi/săptămână în ultimele 3 luni și cu debut de cel puțin 6 luni[2]. Durerea se ameliorează cu defecația, modificând frecvența, aspectul și forma scaunelor. Roma IV folosește diagrama Bristol pentru scaune, care clasifică scaunele în șapte tipuri diferite, în funcție de forma și textura lor[2]. Scara variază de la tipul 1, care implică bulgări tari separați, greu de eliminat, până la tipul 7, care se referă la diareea apoasă[2].

Majoritatea pacienților descriu debutul simptomatologiei după un episod acut infecțios gastroenteric, sindromul de intestin iritabil postinfecțios[2]. Prevalența acestuia variază între 6 și 17%[2,19]. Studiile din literatură au evidențiat prezența acestuia și la 8 ani distanță de la gastroenterita acută. Biopsiile din mucoasa ileală terminală au evidențiat prezența în număr mare a celulelor mastocitare și celulelor hiperplazice enterocromatofine[2,19]. În plus, pacienții pot asocia intoleranță tranzitorie la lactoză (mai frecventă la populația pediatrică)[18].

Tabloul clinic

Pacienții se prezintă frecvent cu durere abdominală, alterarea tranzitului intestinal și meteorism abdominal[19]. Alterarea tranzitului intestinal variază de la constipație la diaree și chiar alternanța acestora. Frecvent asociază urgența emisiei de scaun postprandial. Durerea este frecventă în flancul stâng, cu episoade acute de durere, precipitate de mese[2,19]. Defecația poate ameliora simptomatologia, dar nu complet. Durerea secundară distensiei gazoase a flexurii splenice poate iradia în toracele anterior sau în hipocondrul stâng[2,19].

Pacientul poate asocia prezența de mucus în scaun, dispepsie, greață, vărsături, disfuncție sexuală (inclusiv libido scăzut), poliurie și urgență micțională, agravarea simptomelor premenstrual, fibromialgie și anxietate[2,9,19].

Anamneza trebuie să includă excluderea simptomelor de alarmă: debutul la vârsta mijlocie, debutul acut al simptomatologiei, simptomatologia nocturnă, scăderea ponderală, febra, rectoragiile, diareea nedureroasă, steatoreea[2,9,20].

Simptomatologia se agravează frecvent în context emoțional sau de stres, deficit de somn sau ingestia de alimente. Coexistența patologiei psihiatrice (40-90%) poate agrava simptomatologia[2,19].

Investigații paraclinice

Evaluarea pacientului în vederea excluderii unei patologii organice cuprinde[2]:

- Efectuarea hemogramei pentru a exclude anemia, infecția, inflamația.
- Proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), calprotectina fecală.
- Ionograma, ureea, creatinina la pacienții cu diaree.
- Hormonii tiroidieni.
- Calciul seric, pentru excluderea hiperparatiroidismului.
- Coproculturi, examenul coproparazitologic, toxinele A și B ale *Clostridium difficile*.
- Testul respirator pentru hidrogen, în vederea excluderii sindromului de suprapopulare bacteriană, a intoleranței la lactoză și/sau fructoză.
- Anticorpii antitransglutaminazici și biopsia mucoasei duodenale, pentru excluderea bolii celiace.
- Colonoscopia este indicată la pacienții cu vârsta ≥50 de ani, cu rectoragii sau teste Hemocult pozitive, ori istoric familial de cancer colo-rectal.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul se stabilește conform criteriilor Roma IV, cu excluderea patologiei organice.

Clasificarea bolii

Conform criteriilor Roma IV, se pot diferenția patru tipuri de sindrom de intestin iritabil[2]:

- SII-D (predomină diareea).
- SII-C (predomină constipația).
- SII-M (alternanța diaree-constipație).
- SII-N (neclasificat, simptome ce nu pot fi atribuite unui anumit tipar).

Diagnosticul diferențial

Se face cu cancerul colorectal, cancerul ovarian, malabsorbția sărurilor biliare, sindromul de suprapopulare bacteriană, pancreatita cronică, boala celiacă, colita microscopică, boala Crohn, porfiria acută intermitentă, angina abdominală, ischemia cronică mezenterică, tulburările anxios-depresive, hiperparatiroidismul și tireotoxicoza, hipotiroidismul, intoleranța la lactoză[2].

Tratament

Managementul SII constă în primul rând în acordarea suportului psihologic și recomandarea măsurilor dietetice. Tratamentul farmacologic este adjuvant și adresat simptomatologiei[2,20].

Dieta include suplimentarea de fibre la pacienții cu constipație, hidratarea corespunzătoare, administrarea de compuși policarbofili fiind preferată față de psyllium (scade flatulența), limitarea cafeinei, dieta FODMAPs, precum și administrarea de probiotice care pot ameliora simptomatologia[19].

Terapia farmacologică constă în administrarea de antispastice/anticolinergice (trimebutină), antidiareice (loperamidă, difenoxilat), prochinetice, laxative osmotice, antidepresive triciclice (imipramină, amitriptilină), blocante serotoninergice (alosetron, tegaserod), antibiotic neresorbabil (rifaximină)[2].

Opiaceele trebuie evitate, având în vedere că dependența, toleranța și adicția pot conduce la sindromul narcotic intestinal, caracterizat de meteorism abdominal, greață, constipație, precum și creșterea dozelor de opiacee[2]. Prima linie de tratament pentru ameliorarea durerii o reprezintă antispasticele. Acestea sunt utile în durerea colicativă. Se poate administra scopolamină (10-20 mg × 3/zi) sau dicloverină (10-20 mg × 3/zi), însă pot apărea efectele anticolinergice: uscarea mucoaselor, agravarea constipației[21].

A doua linie de tratament o reprezintă neuromodulatoarele. Antidepresivele sunt cele mai utilizate și sunt reprezentate de antidepresivele triciclice și inhibitorii selectivi serotoninergici, care ameliorează considerabil simptomatologia[2,22]. Se au în vedere reacțiile adverse ale acestora, astfel, la pacienții cu diaree se administrează amitriptilina, pe când sertralina, citalopramul, fluoxetina se prescriu la cei cu constipație. La pacienții cu SII și tulburare anxios-depresivă, duloxetina și-a demonstrat eficacitatea, astfel, la o doză de 60 mg/zi îmbunătățește simptomatologia SII și ameliorează anxietatea și depresia[2,22]. Tratamentul se administrează minimum 18 luni și se oprește când pacientul prezintă cel puțin 6 luni absența simptomatologiei.

Pregabalina și gabapentina sunt utilizate frecvent pentru tratamentul durerii viscerale. Pregabalina îmbunătățește simptomatologia pacienților cu SII-D, se administrează inițial o doză de 50 mg × 2/zi și se poate crește până la 75 mg × 3/zi[2,22]. Câștigul ponderal se numără printre reacțiile adverse și nu reprezintă o opțiune pentru pacienții obezi. Gabapentina la o doză de 300 mg/zi reduce sensibilitatea rectală la distensie și crește pragul durerii[22].

Loperamida reprezintă prima linie de tratament pentru pacienții cu diaree. Asocierea de simeticonă ameliorează durerea abdominală, flatulența și reduce numărul scaunelor[23]. Ondansetronul este un blocant de receptori serotoninergici, îmbunătățește consistența scaunelor, frecvența, urgența, meteorismul, dar nu și durerea. Alosetronul, un precursor al ondansetronului, nu se administrează din cauza riscului de colită ischemică[23].

Rifaximina reprezintă a treia linie de tratament pentru pacienții cu diaree[17]. Ameliorează flatulența și reduce simptomele asociate diareei, însă fără efect asupra durerii. Eluxadoline este un antagonist de receptori opiozi, care reduce numărul scaunelor și îmbunătățește semnificativ simptomatologia[2]. Prezintă risc de pancreatită acută la pacienții cu istoric de pancreatită, colecistectomizați, cu litiază biliară, consum de alcool[2]. Doza este 100 mg/zi, dar se poate reduce la 75 mg/zi dacă apar reacții adverse[2].

Pentru pacienții cu constipație, prima linie de tratament o reprezintă laxativele osmotice (polietilenglicolul, lactuloza), care cresc cantitatea de apă la nivelul colonului și îmbunătățesc tranzitul[2]. Acestea necesită a fi combinate cu alte terapii farmacologice pentru ameliorarea durerii. Prucalopridul, agonist înalt selectiv de 5-HT4, reprezintă a doua linie de tratament pentru această categorie de pacienți și are rol prochinetic la nivelul intestinului. Doza zilnică este de 2 mg, poate fi crescută la 4 mg/zi, dar cu risc crescut de reacții adverse[2].

A treia linie de tratament este reprezentată de secretagoge. Linaclotide crește secreția de clor și bicarbonat la nivel enteric, ducând la creșterea secreției fluide și accelerarea tranzitului[2]. Doza este de 290 µg și se poate reduce pînă la 72 µg/zi. Lubiprostona ameliorează durerea, meteorismul și frecvența scaunelor la o doză de 8 µg[2].

Evoluție. Complicații

Adesea, acești pacienți prezintă alterarea calității vieții, lipsesc de la serviciu, au costuri crescute ale îngrijirilor medicale, dezvoltă anxietate și depresie. Pacienții necesită asigurarea că nu au o patologie organică, ci una funcțională.

DUREREA TORACICĂ FUNCȚIONALĂ

Durerea toracică funcțională reprezintă unul dintre principalele mecanisme ale durerii toracice de etiologie non-cardiacă[23]. Durererea toracică non-cardiacă este definită ca acea durere toracică recurentă, greu de diferențiat de durerea toracică din ischemia cardiacă, după ce anamneza detaliată și analizele de laborator au exclus o cauză cardiacă[23].

Definiție

Durerea toracică funcțională este definită ca durerea sau disconfortul retrosternal, cu absența asocierii simptomatologiei esofagiene, precum pirozisul sau disfagia, absența dovezilor că boala de reflux gastroesofagian (BRGE), esofagita eozinofilică și tulburările motorii esofagiene majore (acalazie, spasm esofagian distal, absența contracției esofagiene, obstrucția fluxului de joncțiune) sunt prezente[23]. Anterior diagnosticului de durere toracică funcțională, trebuie excluse cauzele cardiace. De asemenea, este importantă excluderea tuturor cauzelor organice și funcționale cu origine esofagiană[21]. Pentru a fi stabilit diagnosticul de durere toracică funcțională, simptomatologia trebuie să fie prezentă în ultimele 3 luni, cu apariție de cel puțin 6 luni[4,5,21].

Criteriile Roma IV pentru durerea toracică funcțională diferă de criteriile Roma III, prin excluderea esofagitei eozinofilice, a tulburărilor funcționale motorii esofagiene și a cauzelor cardiace[2].

Fiziopatologie

Mecanismele care stau la baza durerii toracice funcționale sunt:[2,23]

- Hipersensibilitatea esofagiană
- Sensibilizarea periferică și/sau centrală
- Alterarea centrală a procesării stimulilor esofagieni
- Dereglarea autonomă
- Caracteristicile fizice și mecanice anormale ale esofagului
- Comorbiditățile de origine psihologică
- Hipervigilența.

Investigații paraclinice

Testele utilizate pentru diagnostic, conform criteriilor Roma IV, sunt[2]:

1. ***Endoscopia digestivă superioară.*** Pentru stabilirea diagnosticului de durere toracică funcțională este necesară efectuarea endoscopiei, iar dacă mucoasa esofagiană este normală, atunci este necesară prelevarea de biopsii, pentru a exclude esofagita eozinofilică sau limfocitară[2]. În general, endoscopia digestivă superioară se efectuează la pacienții cu durere toracică fără origine cardiacă, cu simptomatologie de tip disfagie, odinofagie, anorexie, scădere ponderală și hemoragie digestivă[2]. La pacienții care nu prezintă simptomatologie de alarmă, se efectuează testul la IPP sau tratamentul empiric cu IPP, iar în lipsa răspunsului se efectuează endoscopie digestivă superioară, cu prelevarea de biopsii[2].
2. ***Manometria esofagiană.*** Cercetarea funcției esofagiene utilizând manometria esofagiană de înaltă rezoluție ar trebui să fie efectuată anterior diagnosticului de durere toracică funcțională de origine non-cardiacă, la pacienții cu testul refluxului normal[2]. Scopul efectuării acestui test este excluderea tulburărilor motorii esofagiene, incluzând acalazia, absența contracției esofagiene, obstrucția fluxului de joncțiune, spasmul esofagian distal, esofagul de tip *jackhammer*[2]. Prezența motilității esofagiene ineficiente sau peristaltica fragmentată nu exclud diagnosticul de durere toracică funcțională[2]. Manometria esofagiană reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul tulburărilor motorii esofagiene. În anumite patologii stabilește tratamentul[2].
3. ***Evaluarea psihologică.*** Comorbiditățile de origine psihologică sunt foarte frecvente la pacienții cu durere toracică funcțională, afectând până la 75% dintre ei[23]. Obiectivele tratamentului la pacienții cu durere toracică funcțională sunt controlul simptomatologiei și îmbunătățirea calității vieții[2,23]. Medicația de tip neuromodulator este cel mai frecvent folosită pentru durerea toracică

funcțională, aceasta incluzând antidepresivele triciclice, inhibitorii recaptării serotoninei, inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei, antagoniștii de adenozină, agoniștii de serotonină (5-HT$_{3}$), octreotida, gabapentina, pregabalina și agoniștii receptorilor canabinoizi[2,23].

Bibliografie

1. Talley NJ. What causes functional gastrointestinal disorders? A proposed disease model. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(1):41-48.
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262-1279.e2.
3. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. *American Journal of Gastroenterology.* 2017;112(1):132–40.
4. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1305-1318.e8.
5. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet.* 2020;396(10263):1664–74.
6. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clinical Medicine.* 2021;21(1):44–52.
7. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: aholistic overview. *Dig Dis.* 2017;35(1):5-13.
8. Mahon J, Lifschitz C, Ludwig T, et al. The costs of functional gastrointestinal disorders and related signs and symptoms in infants: a systematic literature review and cost calculation for England. *BMJ Open.* 2017;7(11):e015594.
9. Petersen MW, Schröder A, Jørgensen T, et al. Irritable bowel, chronic widespread pain, chronic fatigue and related syndromes are prevalent and highly overlapping in the general population: Dan Fun D. *Sci Rep.* 2020;10(1):3273.
10. Mearin F, Malfertheiner P. Functional gastrointestinal disorders: complex treatments for complex pathophysiological mechanisms. *Dig Dis.* 2017;35(1):1-4.
11. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *The Lancet.* 2020;396(10263):1689–702.
12. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology.* 2017;112(7):988–1013.
13. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):252–62.
14. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. *American Journal of Gastroenterology.* 2017;112(2):212–39.
15. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012;61(6):821–8.
16. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, et al. Efficacy of the 5-HT1A agonist tandospironecitrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: arandomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(11):2779–87.
17. Tan VPY, Liu KSH, Lam FYF, et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(6):767–76.
18. Norton J. Greenberger, Blumberg RS, Burakoff R. Current diagnosis & treatment. Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy. 3ed. *Mc Graw Hill*; 2016:462.
19. Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(10):908–17.
20. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome. *The Lancet.* 2020;396(10263):1675–88.
21. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clinical Medicine (London).* 2021;21(1):44–52.
22. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome Foundation Working Team report. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1140-1171.e1.
23. Fass R, Shibli F, Tawil J. Diagnosis and management of functional chest pain in the Rome IV era. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(4):487–98.

Capitolul 36
Cancerul gastric

Anca Elena Negovan, Sabrina-Nicoleta Munteanu

Definiție

Definiția acceptată a cancerului gastric este transformarea malignă a celulelor mucoasei gastrice, definițiile variind în funcție de societățile științifice care le elaborează sau de regiunea geografică. Aproximativ 90% din cancerele gastrice sunt adenocarcinoame, iar definițiile se referă în general la acest tip de cancer.[1]

Date epidemiologice

Cancerul gastric prezintă o incidență variabilă la nivel global, datorită influenței factorilor genetici și de mediu în etiologie. Cele mai mari rate de prevalență sunt observate în Asia de Est, Europa Centrală și de Est și America de Sud. Incidența la bărbați este de două ori mai mare decât la femei.[2] S-a observat scăderea treptată a incidenței în Europa de Vest și America de Nord în ultimii 60 de ani și, mai recent, aceasta a devenit mai evidentă și în țările cu risc ridicat. O schimbare dramatică în tipul și localizarea tumorilor tractului gastrointestinal superior a avut loc în America de Nord și Europa în ultimele decenii, în principal datorită accesului sporit la surse de apă potabilă curată, conservării adecvate a alimentelor, schimbărilor de dietă care tind să reducă riscul de cancer gastric și eradicării *Helicobacter pylori (H. pylori)*.[3-6] Această tendință epidemiologică este diferită de creșterea relativă a incidenței adenocarcinomului esofagian, inclusiv a tumorilor joncțiunii eso-gastrice, mai ales a tipului difuz proximal, cauzele fiind multifactoriale și încă neclare.[3,7] Cancerul gastric distal continuă să predomine în țările cu venituri mici și medii, având, în general, un prognostic prost, deoarece frecvent este diagnosticat în stadii avansate.[8]

Etiopatogenie

Factorii de risc pentru cancerul gastric diferă în funcție de subtipurile acestuia, care depind de localizarea anatomică (cardial sau proximal și non-cardial/distal), aspectul macroscopic sau tipul histologic și biologia cancerului.

Factorii de mediu

Cancerul gastric non-cardial, care este mai frecvent în Asia de Est și America Latină, reprezintă aproximativ 80% din tumorile gastrice la nivel global și a fost asociat cu infecția cu *H. pylori*, consumul de alcool, alimente sărate și consumul redus de fructe și legume. Cancerul gastric proximal (cardial) este asociat cu obezitatea și refluxul gastro-esofagian și este mai frecvent în America de Nord și Europa de Vest.[1,9] Cancerul gastric non-cardial de tip intestinal, cel mai frecvent tip histologic, urmează un model de progresie cunoscut sub numele „cascada Correa", de la mucoasa normală la gastrita non-atrofică, gastrita atrofică cu sau fără metaplazie intestinală (MI), displazie și, în cele din urmă, cancer.[10] În populațiile cu o prevalență scăzută a infecției cu *H. pylori* se înregistrează o tendință de creștere a cancerului gastric non-cardial la persoanele tinere (<50 de ani). Modificările microbiomului gastric asociate cu stilul de viață occidental și creșterea bolilor autoimune sunt posibile explicații ale acestei tendințe.[1,11]

Cancerul gastric pozitiv pentru virusul Epstein-Barr (EBV) este situat frecvent în regiunea fundică sau a corpului (62%), iar prevalența acestuia pare a fi comparabilă în Asia, Europa și America.[1,12]

Genetica

Cancerul gastric prezintă agregare familială în 10% din cazuri, predispoziția genetică fiind identificată în până la 3% din cazuri.[13] Sindroamele genetice sunt caracterizate de risc crescut de cancer cu debut precoce în context familial. Riscul este determinat în principal de variantele genice de pierdere a funcției într-o singură genă asociată cancerului. Variantele *CDH1* și *CTNNA1* predispun la cancerul gastric difuz ereditar (HDGC), în timp ce variantele polimorfismelor uninucleotidice ale promotorului 1B al *APC* predispun la adenocarcinom gastric și polipoză proximală a stomacului (GAPPS). Cancerul gastric intestinal familial (FIGC), recunoscut ca o condiție predispozantă, ramâne puțin studiat și neelucidat din punct de vedere genetic.[1,13-15]. Cancerul gastric poate apărea în cadrul altor sindroame genetice cu risc neoplazic, cum ar fi sindromul Lynch, polipoza adenomatoasă familială (PAF), sindroamele Li-Fraumeni și Peutz-Jeghers.[1,13]

Tabloul clinic

Cancerul gastric este frecvent asimptomatic în stadiile incipiente. În boala avansată, semnele și simptomele comune includ disfagie, astenie, indigestie, vărsături, pierdere în greutate, senzație de sațietate precoce și/sau anemie cu deficit de fier.[16] Aproximativ 60% dintre pacienții cu cancer gastric nu sunt eligibili pentru tratamentul curativ, din cauza stadiului avansat al bolii sau a comorbidităților.[16]

Investigații paraclinice. Diagnosticul pozitiv

Examenul endoscopic cu biopsie reprezintă standardul de aur pentru diagnosticarea cancerului gastric.[1] Biopsiile multiple (aproximativ 5-8) trebuie prelevate din leziune, pentru a furniza material adecvat pentru studiul histologic și molecular, mai ales în cazul leziunilor ulcerate.[1,17] Detaliile mucoasei pot fi evaluate prin tehnici endoscopice tip *narrow band imaging* sau cromoendoscopie în combinație cu endoscopia cu magnificație. Ecoendoscopia (EUS) poate aprecia infiltrarea peretelui gastric și invazia ganglionilor, contribuind la stadializarea bolii.[18] Rezecția endoscopică a mucoasei (EMR) și disecția submucosală endoscopică (ESD) pot fi, de asemenea, utilizate pentru diagnostic. Ambele proceduri pot furniza informații fiabile privind stadializarea și pot fi folosite pentru tratamentul leziunilor superficiale de tip displazie sau carcinom *in situ*.[1,19] O sinteză a investigațiilor pentru diagnosticul și stadializarea cancerului gastric este prezentată în Tabelul 1.

Clasificarea bolii

Cancerul gastric a fost clasificat în diverse sisteme, în funcție de localizare, aspectul macroscopic (endoscopic), histologie, biologie sau extensie. Aceste sisteme de clasificare oferă o sistematizare în funcție de caracteristicile clinice care ulterior facilitează abordarea terapiei și prevenției. Cele mai cunoscute sisteme de clasificare sunt clasificarea Lauren și cea a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).[1,15]

Sistemul OMS împarte carcinoamele în tipurile:

- tubular;
- papilar;
- slab coeziv (inclusiv cel cu celule în „inel cu pecete“ și alte subtipuri);
- mucinoase (tip coloid);
- mixt.[20]

Clasificarea Lauren împarte adenocarcinomul gastric în tipurile intestinal și difuz,[4] acestea prezentând numeroase particularități patologice, epidemiologice și etiologice.

Cancerul gastric **de tip intestinal**:

- apare cel mai frecvent la pacienții vârstnici, de sex masculin;
- afectează antrul gastric;
- prezintă evoluție mai îndelungată și un prognostic mai bun;
- tinde să formeze o masă tumorală;
- celulele tumorale prezintă adeziune, diferențiere variabilă și sunt dispuse într-un model tubular sau glandular cu celule caliciforme dispersate, sunt aderente;
- este asociat cu invazia limfatică sau vasculară;
- apare mai frecvent în zonele cu risc ridicat și contribuie cel mai mult la variația geografică a cancerului[1,4,21].

TABELUL 1. Investigațiile pentru diagnosticul și stadializarea cancerului gastric[1]

Procedura	Scopul
Hemoleucogramă	Evaluarea anemiei
Evaluarea funcțiilor renală și hepatică	Determinarea opțiunilor terapeutice adecvate
Endoscopie și biopsie	Obținerea de fragmente tisulare pentru diagnostic, clasificare histologică și biomarkeri moleculari (de exemplu, statusul HER2)
CT torace + abdomen ± pelvis	Stadializarea tumorii în vederea detectării limfadenopatiilor locale/la distanță și a metastazelor sau ascitei
Ecoendoscopie	Evaluarea precisă a stadiilor T și N în tumori potențial operabile Determinarea extinderii proximale și distale a tumorii
Laparoscopie + lavaj	Excluderea metastazelor peritoneale/diafragmatice
PET, dacă este disponibilă	Poate îmbunătăți detecția precoce a metastazelor oculte în unele cazuri Rezultat frecvent negativ în cancerul gastric difuz
Evaluarea stării nutriționale	Poate detecta deficiențele dietetice și nutriționale în cadrul boliilor localizate și avansate

CT, tomografie computerizată; EUS, ecografie endoscopică; HER2, receptorul 2 al factorului de creștere epidermică uman 2; N, ganglion limfatic (*node*); PET, tomografie cu emisie de pozitroni; T, tumoră.

Cancerul gastric **difuz**:

- apare mai frecvent la femei, la vârste mai tinere;
- apare frecvent asociat cu anomaliile genetice ereditare;
- afectează de obicei corpul gastric;
- are evoluție scurtă și prognostic nefavorabil, în comparație cu tipul intestinal;
- are tendința la infiltrare difuză a peretelui gastric la nivelul stromei;
- celulele tumorale sunt necoezive, slab diferențiate, cu morfologie tip „inel cu pecete" sau non-inel;
- metastazele peritoneale cu punct de plecare dificil de determinat reprezintă forma de prezentare a acestui tip de cancer;
- apare mai frecvent în zonele cu risc scăzut pentru cancerul gastric[21–23].

În funcție de criterii specifice, cancerul gastric poate fi clasificat ca fiind precoce sau avansat:

- Cancerul gastric **precoce** se referă la tumorile care sunt limitate la mucoasă sau submucoasă.
- Cancerul gastric **avansat** se referă la tumorile care au invadat straturile mai profunde ale peretelui gastric ori s-au răspândit la ganglionii limfatici loco-regionali sau în alte organe/structuri, la distanță.

TABELUL 2. Stadializarea TNM a cancerului gastric[25]

0	**Tis**	**N0**	**M0**
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
IIIB	T1-2	N3b	M0
	T3-4a	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0
IIIC	T3-4b	N3b	M0
	T4b	N3a	M0
IV	Orice T	Orice M	M1

T, tumoră; N, ganglion limfatic; M, metastază; Tis, cancer *in situ*; T1, tumora nu depășește submucoasa; T2, tumora invadează musculara proprie; T3, tumora invadează subseroasa fără peritoneu; T4a, tumora invadează peritoneul visceral; T4b, tumora invadează structurile adiacente; N1, metastaze în 1-2 ganglioni regionali; N2, metastaze în 3-6 ganglioni regionali; N3a, metastaze în 7-15 ganglioni regionali; N3b, metastaze în 16 și mai mulți ganglioni regionali.

În funcție de aspectul macroscopic, cancerele gastrice sunt clasificate astfel:

- Cancerul gastric precoce este subclasificat în trei tipuri principale, conform clasificării endoscopice Paris:[24]
  - 0-I (proeminent);
  - 0-II (superficial);
  - 0-III (excavat).
- Cancerul gastric avansat este subclasificat conform clasificării Borrmann:[1]
  - tip I – polipoid/fungoid fără ulcerație;
  - tip II – ulcerat cu margini ridicate/ascuțite;
  - tip III – ulcerat cu infiltrare difuză bazală;
  - tip IV – difuz infiltrativ cu îngroșarea peretelui.

Stadializare

Stadializarea clinică și patologică a cancerelor gastrice utilizează clasificarea TNM, sistemul internațional de stadializare a cancerelor pe baza evaluării extensiei tumorii primare (T), a implicării ganglionare limfatice (N) și a metastazelor (M), ediția a 8-a (Tabelul 2).[25] Stadializarea atentă a tumorii este esențială pentru selecția corespunzătoare a tratamentului și utilizează mijloacele de diagnostic menționate anterior.

Tratament

Planificarea multidisciplinară, înainte de inițierea terapiei, este obligatorie. Membrii echipei multidisciplinare ar trebui să includă chirurgi, radiologi, oncologi, gastroenterologi, anatomopatologi, dieteticieni.[1]

Principalul tratament pentru cancerul gastric precoce este rezecția endoscopică. Cancerul gastric non-precoce operabil se tratează chirurgical și este potențial curativ, dar majoritatea pacienților recad după chirurgie.[1] Chimioterapia perioperatorie sau adjuvantă îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu cancere în stadiul 1B sau mai mare.[26]

Algoritmul de management al cancerului gastric localizat, propus de Societatea Europeană de Oncologie (ESMO), este prezentat în Fig. 1.

Cancerul gastric avansat, localizat sau metastatic are un prognostic nefavorabil. Supraviețuirea în studiile clinice care evaluează efectul chimioterapiei este sub 1 an în țările non-asiatice.[26] Chimioterapia îmbunătățește supraviețuirea în comparație cu terapia de susținere, iar chimioterapia combinată este mai bună decât cu tratamentul singur (de exemplu, 5-FU)[27]. Cancerul gastric avansat este tratat cu linii secvențiale de chimioterapie, începând cu un dublet de platină și

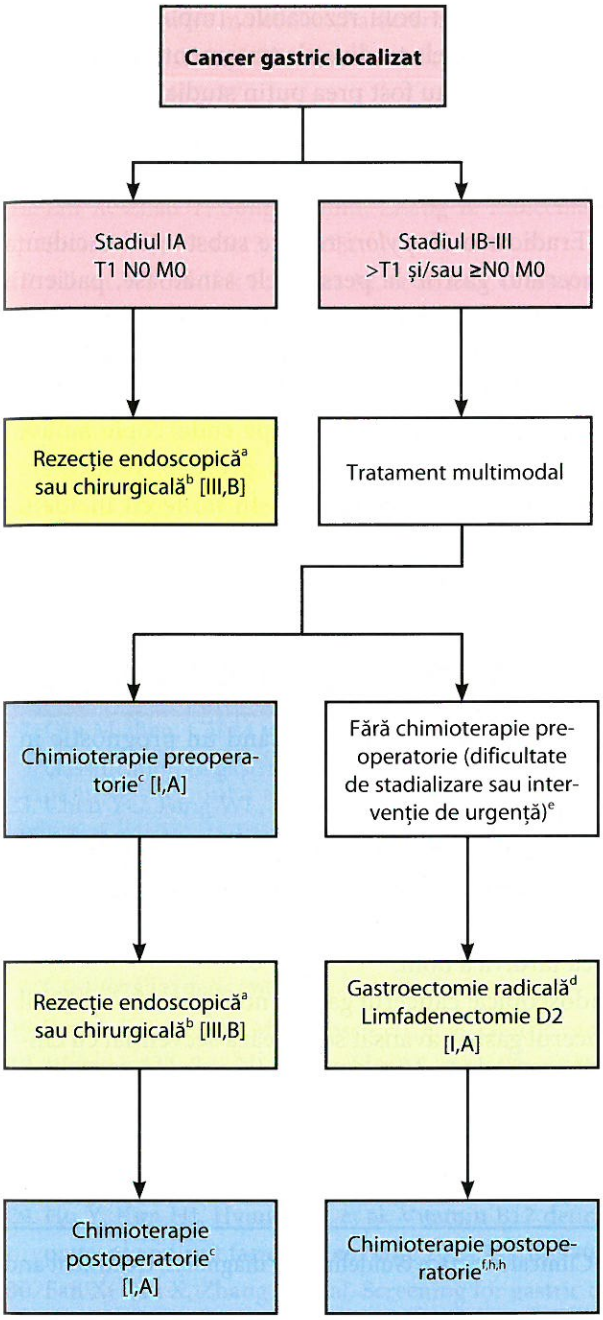

Cancer gastric localizat
Stadiul IA
T1 N0 M0
Stadiul IB-III
>T1 și/sau ≥N0 M0
Rezecție endoscopică[a] sau chirurgicală[b] [III,B]
Tratament multimodal
Chimioterapie preoperatorie[c] [I,A]
Fără chimioterapie preoperatorie (dificultate de stadializare sau intervenție de urgență)[e]
Rezecție endoscopică[a] sau chirurgicală[b] [III,B]
Gastroectomie radicală[d]
Limfadenectomie D2
[I,A]
Chimioterapie postoperatorie[c] [I,A]
Chimioterapie postoperatorie[f,h,h]

FIGURA 1. Algoritmul de tratament pentru cancerul gastric localizat.[1]

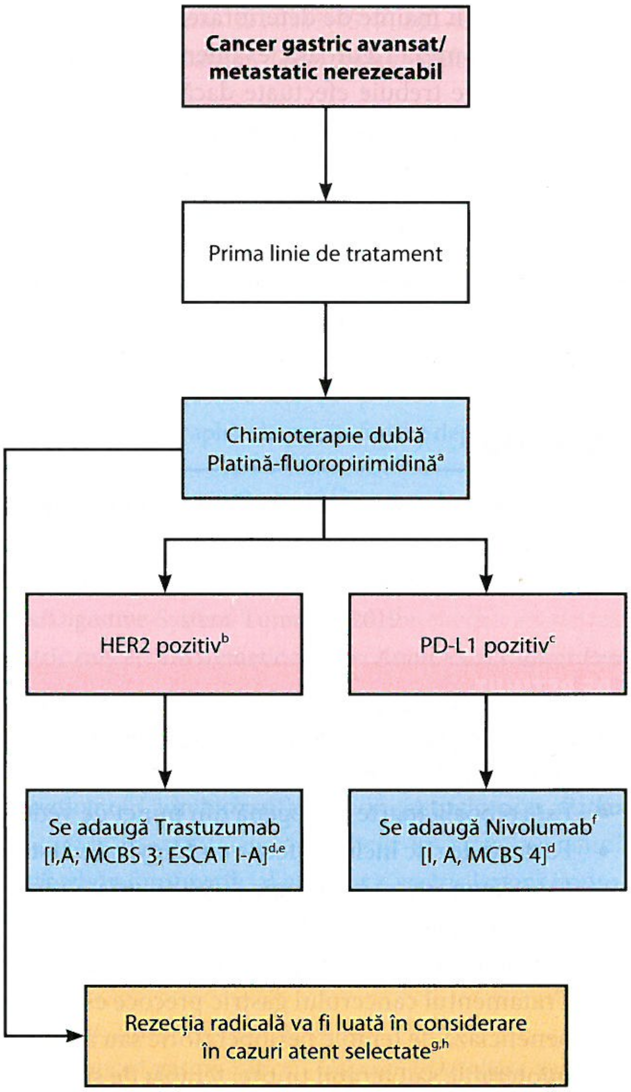

Cancer gastric avansat/
metastatic nerezecabil
Prima linie de tratament
Chimioterapie dublă
Platină-fluoropirimidină[a]
HER2 pozitiv[b]
PD-L1 pozitiv[c]
Se adaugă Trastuzumab [I,A; MCBS 3; ESCAT I-A][d,e]
Se adaugă Nivolumab[f] [I, A, MCBS 4][d]
Rezecția radicală va fi luată în considerare în cazuri atent selectate[g,h]

FIGURA 2. Algoritmul pentru tratamentul de primă linie al cancerului gastric avansat/metastatic nerezecabil. 5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chimioterapie; CPS, scorul pozitiv combinat; EMA, *European Medicines Agency*; ESCAT, ESMO, *Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets*; FDA, *Food and Drug Administration*; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; IHC, imunohistochimie; MCBS, ESMO, *Magnitude of Clinical Benefit Scale*; PD-L1, *programmed death-ligand 1;* S-1, *tegafure-gimeracile-oteracil.*

fluoropirimidină în prima linie. Un algoritm pentru prima linie de tratament a cancerului gastric avansat, conform recomandărilor ESMO, este prezentat în Fig. 2. Terapiile țintite pentru tratarea cancerului gastric includ trastuzumab (pacienți HER2-pozitivi, prima linie), ramucirumab (linia a doua, antiangiogenică) și nivolumab sau pembrolizumab (linia a treia, anti-PD-1).[26]

Tratamentul de susținere este esențial și include terapia paliativă pentru controlul simptomelor și terapia nutrițională. Scăderea în greutate este frecventă și multifactorială. Disfagia, din cauza obstrucției gastrice proximale, se tratează cu radioterapie sau stentare. Obstrucția gastrică distală neoplazică se stentează sau se bypassează chirurgical. Nutriția enterală pe sondă nazo-gastrică, nazo-jejunală sau percutanată se practică la pacienții la care radioterapia sau stentarea eșuează.[1]

Evoluție. Monitorizare

În cazul cancerului gastric rezecabil, tratamentul complex induce frecvent simptome care afectează negativ calitatea vieții. Urmărirea pacientului permite investigarea și tratamentul simptomelor asociate, suportul psihologic și depistarea precoce a recurenței, deși nu există dovezi că acestea îmbunătățesc supraviețuirea. Urmărirea este individualizată și adaptată stadiului bolii. Corectarea deficiențelor nutriționale se face cu suport nutrițional (inclusiv vitamine, minerale).[1,28]

În cazul cancerului gastric avansat, este recomandată urmărirea regulată pentru a detecta simptomele progresiei bolii înainte de deteriorarea clinică semnificativă. Anamneza riguroasă, examenul clinic și analizele de sânge trebuie efectuate dacă se suspectează progresia. Investigațiile imagistice trebuie efectuate la pacienții candidați pentru terapii specifice cancerului. Pentru pacienții care primesc deja terapii specifice (chimioterapie), tomografia computerizată a toracelui și abdomenului trebuie efectuată la 6-12 săptămâni, pentru a evita tratamentele inutile și, eventual, schimbarea acestora, dacă există alternative.[1,29]

Prognostic

Prognosticul cancerului gastric avansat este nefavorabil. Agresivitatea și rezultatele terapeutice slabe limitează datele privind supraviețuirea și prognosticul, chiar și în cazul bolii rezecabile. Implicațiile pe termen lung, efectele tardive ale tratamentului și impactul psihosocial au fost prea puțin studiate.

Prevenție

Eradicarea *H. pylori* reduce substanțial incidența cancerului gastric la persoanele sănătoase, pacienții cu atrofie gastrică și persoanele cu antecedente familiale de cancer gastric.[1] În țările cu risc ridicat din Asia (China, Japonia și Coreea de Sud), programele de screening populațional bazat pe endoscopie au avut ca rezultat, prin diagnosticul precoce, reducererea substanțială a mortalității.[30,31] În țările cu incidență scăzută, screeningul endoscopic în populația asimptomatică nu este recomandat.[1]

DE REȚINUT

- Cancerul gastric reprezintă a treia cauză de mortalitate prin cancer din lume, având un prognostic în general nefavorabil.
- Este o boală foarte eterogenă din punct de vedere molecular și fenotipic.
- Factorii de risc includ infecția cu *H. pylori*, vârsta, aportul ridicat de sare și dietele sărace în fructe și legume.
- Este diagnosticat histologic după biopsia endoscopică și stadializat folosind CT, eco-endoscopia, PET și laparoscopia.
- Absența simptomelor specifice determină diagnosticarea tardivă a bolii.
- Tratamentul cancerului gastric precoce este rezecția endoscopică; cancerul gastric non-precoce operabil beneficiază de terapie perioperatorie sau adjuvantă; cancerul gastric avansat se tratează secvențial cu chimioterapie sau terapii țintite; terapia de susținere este esențială.

Bibliografie

1. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005–20.
2. *Cancer today* [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/home
3. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239–48.
4. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review). *Oncol Lett.* 2016;11(5):2959–64.
5. Cancer of the Stomach – Cancer Stat Facts [Internet]. *SEER.* [cited 2023 Aug 31]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html
6. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):251–61.
7. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):42–54.
8. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(2):167–92.
9. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut.* 2015;64(12):1881–8.
10. Correa P. Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211–7.
11. Arnold M, Ferlay J, Henegouwen MI van B, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut.* 2020;69(9):1564–71.

12. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202–9.
13. Rustgi SD, Ching CK, Kastrinos F. Inherited predisposition to gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021;31(3):467–87.
14. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, São José C, et al. Gastric cancer genetic predisposition and clinical presentations: Established heritable causes and potential candidate genes. *Eur J Med Genet.* 2022;65(1):104401.
15. Lin X, Zhao Y, Song W min, Zhang B. Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Comput Struct Biotechnol J.* 2015;13:448–58.
16. Allum W, Lordick F, Alsina M, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:179–93.
17. Tominaga N, Gotoda T, Hara M, et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016 1;19(2):553–60.
18. Hamada K, Itoh T, Kawaura K, et al. Examination of endoscopic ultrasonographic diagnosis for the depth of early gastric cancer. *J Clin Med Res.* 2021;13(4):222–9.
19. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc.* 2021;33(1):4–20.
20. Board WC of TE. Digestive System Tumours [Internet]. [cited 2023 Aug 31]. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Digestive-System-Tumours-2019
21. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, et al. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2018;19(3):591–603.
22. Qiu M zhen, Cai M yan, Zhang D sheng, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med.* 2013;11(1):58.
23. Chen YC, Fang WL, Wang RF, et al. Clinicopathological variation of Lauren classification in gastric cancer. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(1):197–202.
24. Ribeiro H, Libânio D, Castro R, et al. Reliability of Paris classification for superficial neoplastic gastric lesions improves with training and narrow band imaging. *Endosc Int Open.* 2019 ;7(5):E633–40.
25. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. [cited 2023 Aug 31]. Available from: https://link.springer.com/book/9783319406176
26. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *The Lancet.* 2020;396(10251):635–48.
27. Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(8).
28. Baiocchi GL, D'Ugo D, Coit D, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: the Charter Scaligero Consensus Conference. *Gastric Cancer. 2016*;19(1):15–20.
29. Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, et al. Vitamin B12 deficiency after gastrectomy for gastric cancer: An analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg.* 2013;258(6):970–5.
30. Fan X, Qin X, Zhang Y, et al. Screening for gastric cancer in China: Advances, challenges and visions. *Chin J Cancer Res.* 2021;33(2):168–80.
31. Mabe K, Inoue K, Kamada T, et al. Endoscopic screening for gastric cancer in Japan: Current status and future perspectives. *Dig Endosc.* 2022;34(3):412–9.

Capitolul 37
Bolile inflamatorii intestinale

Vlad Alexandru Ionescu, Gina Gheorghe, Camelia Cristina Diaconu

Definiție

Bolile inflamatorii intestinale (BII) sunt afecțiuni inflamatorii cronice idiopatice ale tractului gastrointestinal, caracterizate de evoluție ondulantă, cu alternanță între episoadele de activitate și perioadele de remisiune. Din această categorie fac parte două entități majore, boala Crohn (BC) și rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH)[1].

BC se caracterizată prin inflamație transmurală cu distribuție segmentară, asimetrică și posibila extensie la țesuturile periintestinale și ganglionii limfatici regionali[2]. Afectarea inflamatorie transmurală poate să conducă la fibroză extinsă, cu formarea de stricturi, sau la microperforații, cu dezvoltarea secundară de fistule sau abcese[2]. În BC, este posibil ca leziunile să apară la nivelul oricărui segment al tractului digestiv. Aproximativ 80% dintre pacienții cu BC prezintă afectarea intestinului subțire, în general a ileonului terminal (la o treime dintre aceștia se obiectivează exclusiv ileită). 50% dintre pacienții cu BC prezintă afectare ileocolică, iar în 20% din cazuri, leziunile sunt limitate la nivelul colonului, rectul fiind de obicei cruțat de procesul inflamator[3]. De asemenea, aproximativ o treime dintre pacienții cu BC asociază boală perianală. Dacă localizarea leziunilor inflamatorii la nivel bucal și gastroduodenal a fost raportată în aproximativ 15% din cazuri, afectarea esofagiană s-a dovedit a fi foarte rară[3].

RCUH se caracterizează prin inflamație limitată la nivelul mucoasei și submucoasei, cu distribuție continuă[4]. Leziunile inflamatorii interesează rectul și se pot extinde proximal, la nivelul colonului, fără a depăși valva ileo-cecală[4]. Cu toate acestea, pacienții cu pancolită pot asocia „ileita de reflux". Pentru mai buna descriere a distribuției leziunilor, s-au definit următorii termeni:

- Proctită ulceroasă – leziunile inflamatorii sunt limitate la nivelul rectului (distal de joncțiunea recto-sigmoidiană).
- Procto-sigmoidită ulceroasă – leziunile inflamatorii sunt distribuite la nivelul rectului și al colonului sigmoid.
- Colită stângă – leziunile inflamatorii sunt distribuite la nivelul cadrului colic stâng (până la flexura splenică).
- Colită extinsă/pancolită – leziunile inflamatorii sunt distribuite proximal de flexura splenică (la nivelul întregului cadru colic)[4].

Date epidemiologice

În mod tradițional, bolile inflamatorii intestinale au fost atribuite populațiilor din zonele industrializate ale lumii occidentale. De la prima descriere a BC, din 1932, incidența acestei afecțiuni a crescut semnificativ în America de Nord, Europa, Australia și Noua Zeelandă[5]. În prezent, se estimează că aproximativ 0,5% din populația occidentală ar suferi de o formă de BII[5]. Un studiu epidemiologic publicat recent a raportat, pentru anul 2017, 6,8 milioane de cazuri de BII la nivel global[6]. Rata de prevalență a acestor afecțiuni a crescut de la 79,5 cazuri/100 000 de locuitori în anul 1990, la 84,3 cazuri/100 000 de locuitori în 2017[6]. De asemenea, s-a evidențiat variabilitatea geografică a ratei de prevalență, pentru regiunile cu indice socio-demografic ridicat raportându-se rate de prevalență mai mari, comparativ cu regiunile cu indice socio-demografic scăzut[6]. Astfel, cele mai mari rate de prevalență s-au înregistrat în Statele Unite ale Americii (464 de cazuri BII/100 000 de locuitori) și Marea Britanie (449 de cazuri/100 000 de locuitori), iar cele mai mici în Caraibe (6,7 cazuri/100 000 de locuitori)[6]. În România, prevalența BII se situează în intervalul 140-160 de cazuri/100 000 de locuitori[6]. În ceea ce privește rata de mortalitate, în perioada 1990-2017 s-a înregistrat o scădere a acesteia, de la 0,61 decese/100 000 de locuitori în 1990, la 0,51 decese/100 000 de locuitori în 2017[6]. În ciuda scăderii ratei de deces asociate BII, pentru aceeași perioadă, s-a raportat dublarea poverii globale asociate acestor afecțiuni[6].

Raportat la sex și etnie, au fost identificate mici diferențe ce privesc ratele de incidență ale BII. Astfel, incidența pare a fi mai mare la populația neagră și hispanică, comparativ cu populația albă[4]. De asemenea, se poate vorbi despre o ușoară predominanță a BC la femei și în rândul populației evreiești așkenazi comparativ cu alte populații[2]. În schimb, se poate identifica o ușoară predominanță a RCUH la sexul masculin[4], ceea ce poate sugera rolul factorilor hormonali în etiopatogenia acestor afecțiuni. Raportat la vârstă, BII prezintă două vârfuri de incidență, respectiv primul vârf de incidență în intervalul 15-30 de ani, iar al doilea în intervalul 50-60 de ani[2,4]. Studiile epidemiologice au relevat existența unei agregări familiale în circa 20% din cazuri, cu un risc substanțial mai mare de a dezvolta boala la rudele de gradul I ale pacienților cu BII, comparativ cu populația generală[2].

Etiopatogenie

Etiologia BII este încă incomplet elucidată. În prezent, este incriminată interacțiunea dintre predispoziția genetică, factorii de mediu și microbiota intestinală, cu alterarea secundară a răspunsurilor imune înnăscut și adaptativ și apariția unor anomalii ale barierei intestinale[1].

Progresul tehnologic substanțial în domeniul secvențierii genomice, împreună cu instituirea bazelor de date internaționale, au condus la progrese substanțiale în înțelegerea influențelor genetice asupra etiopatogeniei acestor afecțiuni. Studiile recente de tip *genome wide association* au identificat 163 de alele asociate BII, din care 30 sunt specifice BC. Cercetarea genetică modernă, în cazul BC, a început în 2001, odată cu descoperirea genei *NOD2*, care codează un receptor intracelular, ligand pentru dipeptida muramil – MDP (componentă a peptidoglicanului bacterian al bacteriilor Gram pozitive și negative). Stimularea receptorului determinată de MDP induce autofagia, cu rol atât în controlul replicării bacteriene și prezentării de antigene, cât și în modularea răspunsului imun înnăscut și a celui adaptativ. Analizele genetice au evidențiat rolul indispensabil al autofagiei în răspunsul imun din BII, și au raportat implicarea a două gene, *ATG16L1* și *IRGM*[1]. De asemenea, autofagia are rol în menținerea homeostaziei intracelulare, prin funcția de degradare și reciclare a componentelor citosolice și contribuția la rezistența antibacteriană. Celulele epiteliale și dendritice care prezintă defecte la nivelul genelor *NOD2* și *ATG16L1* vor avea un randament scăzut al autofagiei antibacteriene. Alte gene implicate în etiopatogenia BII sunt *CARD9, IL1R2, SMAD3* și *PRDM1*[1].

Printre factorii de risc comportamentali și de mediu se numără fumatul, regimul dietetic, utilizarea unor medicamente, zona geografică, nivelul de stres și starea psihică a pacienților. Conform datelor din literatura de specialitate, fumatul este un factor protectiv pentru pacienții cu RCUH. În schimb, fumatul crește riscul de apariție a BC și rata de recidivă postchirurgicală. Vitamina D are un rol plurifactorial și imunomodulator pentru organism. Studiile recente au corelat nivelurile scăzute ale vitaminei D cu riscul de a dezvolta BII. De asemenea, s-a raportat o relație direct proporțională între dozele mari, utilizarea îndelungată și frecventă a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) și riscul de apariție a BII[1]. Utilizarea precoce a antibioticelor în primul an de viață a fost asociată cu creșterea riscului de apariție a BII la pacienții pediatrici[1]. Această relație de cauzalitate poate fi explicată prin modificările induse de utilizarea de antibiotice la nivelul microbiomului intestinal[1].

Studiile care au evaluat microbiomul intestinal la pacienții cu BC sau RCUH, atât din zone cu modificări inflamatorii, cât și din segmente cu aspect normal, au observat o biodiversitate redusă și instabilă a microbiotei colonice, în comparație cu populația sănătoasă[1]. Pacienții cu BII prezintă concentrații reduse ale bacteriilor din speciile Firmicutes și Bacteroidetes, care produc compuși metabolici benefici pentru celulele intestinale; în schimb, s-au raportat niveluri crescute ale enterobacteriilor în cazul BC și ale *Escherichia coli* în cazul RCUH[1].

Imunitatea înnăscută este prima linie de protecție împotriva agenților patogeni. Este nespecifică, cu un timp de răspuns scurt și implică celule epiteliale, neutrofile, celule dendritice, monocite, macrofage și celule *natural killer* (NK). Această formă de imunitate este activată prin recunoașterea antigenelor microbiene cu ajutorul receptorilor de tip Toll-*like* (TLR) de pe suprafața celulelor sau a receptorilor NOD-*like* din citoplasmă. Studiile au demonstrat funcția alterată a celulelor imunității înnăscute, precum și funcția modificată a receptorilor TLR și NOD la pacienții cu BII[1]. Predispoziția crescută a pacienților cu mutații ale *NOD2* este explicată prin dificultatea răspunsului imun de a reacționa la prezența lipopolizaharidei bacteriene, cu producția secundară scăzută de compuși antibacterieni și promovarea invaziei bacteriene. Alte studii au sugerat că diminuarea funcției *NOD2* duce la suprastimularea *TLR2*, cu un răspuns imun exagerat de tip Th1. IL-23 este o citokină care aparține atât imunității înnăscute, cât și celei adaptative. Polimorfismul receptorilor pentru IL-23 a fost asociat cu prezența BII. În comparație cu răspunsul imun înnăscut, cel adaptativ este specific, necesită un timp de reacție mai lung și depinde de numărul și tipul celulelor T implicate. Celulele Th1 induc producția de interferon gama (IFN-γ), pe când celulele Th2 eliberează IL-4, IL-5 și IL-13[1]. La pacienții cu BC s-a observat o producție mai mare de Il-2 și IFN-γ, comparativ cu pacienții cu RCUH și subiecții sănătoși[1]. Pe de altă parte, la pacienții cu RCUH s-a identificat o producție mai mare de IL-13 decât la persoanele sănătoase sau pacienții cu BC[1]. Aceste observații au condus la ipoteza conform căreia BC se caracterizează prin afectarea răspunsului imun mediat de celulele Th1, iar RCUH prin afectarea răspunsului imun mediat de celulele Th2[1]. Există însă date contradictorii care au raportat eliberarea unor cantități similare de IFN-γ la pacienții cu BC și la cei RCUH[7].

Tabloul clinic

Prezentarea clinică a pacienților cu BII variază în funcție de localizarea leziunilor, amploarea procesului inflamator, dar și de prezența unor complicații intestinale sau extraintestinale specifice[8]. De obicei, severitatea simptomelor se corelează cu severitatea leziunilor inflamatorii, dar uneori evaluarea colonoscopică poate identifica leziuni active la pacienți asimptomatici[8].

Principalele simptome ale pacienților cu BC sunt durerea abdominală, diareea cronică însoțită sau nu de hematochezie, fatigabilitatea și scăderea ponderală[9]. De asemenea, o treime dintre acești pacienți prezintă boală perianală cu fisuri, fistule sau abcese[9].

Durerea este atribuită procesului inflamator sau dezvoltării unor complicații cum sunt abcesele ori obstrucția intestinală. Aceasta poate fi intermitentă, colicativă sau susținută și severă[8]. Colica abdominală apare în special la pacienții cu BC localizată la nivel ileal. Stricturile secundare procesului inflamator cronic pot duce la fenomene de ocluzie intestinală. De asemenea, persistența inflamației transmurale poate conduce la formarea de fistule și abcese. Unii pacienți pot prezenta durere tardiv în cursul evoluției bolii, respectiv în momentul dezvoltării unor complicații cum este ocluzia intestinală[9].

Un istoric de episoade diareice persistente și intermitente, fără asocierea rectoragiilor, dar cu asocierea unor manifestări extraintestinale (de exemplu, oculare, dermatologice sau articulare) poate sugera diagnosticul de BC[9]. Cauzele diareei sunt multiple:

- secreția crescută de fluide la nivel luminal și absorbția afectată, ca urmare a modificărilor inflamatorii intestinale;
- malabsorbția acizilor biliari de la nivelul ileonului terminal afectat inflamator;
- steatoreea secundară absorbției scăzute a sărurilor biliare;
- fistulele entero-enterice care determină bypassul zonelor de absorbție intestinală[9].

De obicei, pacienții cu BC prezintă scaun cu sânge decelabil la examenul microscopic. Prezența de sânge vizibil macroscopic în scaun sugerează afectarea predominantă a colonului[9]. Scăderea ponderală poate fi atribuită scăderii aportului oral sau malabsorbției. Un alt simptom, prezent mai rar, este febra, atribuită procesului inflamator sau dezvoltării unor complicații, cum sunt perforația intestinală sau abcesele[9].

Rareori, pacienții cu BC pot prezenta semne și simptome sugestive pentru afectarea tractului digestiv superior, precum ulcere bucale aftoase, disfagie, odinofagie, epigastralgii, greață sau vărsături bilio-alimentare[9]. Tabloul clinic al pacientului cu BC cu localizare gastroduodenală este, de obicei, asemănător cu cel al pacientului cu boală ulceroasă peptică[9].

Principalul simptom ale pacienților cu RCUH este diareea cronică sangvinolentă[10]. Caracteristica sindromului diareic constă în prezența de scaune frecvente și în cantitate mică, ca urmare a inflamației rectale[10]. De asemenea, acești pacienți pot asocia durere abdominală colicativă, tenesme rectale, incontinență fecală și simptome sistemice precum astenie fizică, scădere ponderală sau febră[10]. Simptomatologia diferă, de obicei, în funcție de severitatea bolii[9]. Astfel, la pacienții cu proctită, simptomele dominante sunt tenesmele rectale, urgența la defecație, cu eliminarea de mucus și sânge, în timp ce pacienții cu pancolită pot prezenta hematochezie, durere abdominală, scădere în greutate și febră[9].

Examenul clinic este de obicei normal la pacienții cu forme ușoare de boală. La pacienții cu forme moderat-severe, examenul clinic poate decela durere abdominală la palpare, febră, hipotensiune arterială, tahicardie și paloare cutaneo-mucoasă, ca urmare a sindromului anemic și sindromului de deshidratare[10]. De asemenea, la pacienții cu diaree cronică se pot obiectiva semne de malnutriție, cu atrofii musculare și edeme periferice[10].

Aproximativ 6-25% dintre pacienții cu BII asociază manifestări extradigestive[9]. Printre acestea se numără manifestări articulare, osoase, oculare, dermatologice, hepatobiliare, renale, pulmonare sau tromboembolice[9]. Un mecanism fiziopatologic care poate explica asocierea acestor manifestări este reprezentat de migrarea aberantă a unor celule mononucleare activate la nivel intestinal către organele extraintestinale implicate[9].

Cea mai frecventă manifestare extraintestinală este artrita, ce implică, în principal, articulațiile mari, periferice. De asemenea, BII se pot asocia cu spondilita anchilozantă. Alte manifestări osteo-musculare includ osteopenia, osteoporoza și osteonecroza[10]. Modificările osoase este posibil să apară fie ca urmare a utilizării îndelungate a glucocorticoizilor, fie ca urmare a absorbției scăzute a calciului și vitaminei D. Cele mai frecvente manifestări oculare asociate BII sunt uveita și episclerita. Și conjunctivita, irita și sclerita au fost raportate în rândul acestora. Pacienții cu afectare oculară pot fi asimptomatici sau pot prezenta durere oculară și modificări eritematoase locale[10]. Leziunile dermatologice tipice, asociate BII, sunt eritemul nodos și *pioderma gangrenosum*. Printre manifestările hepatobiliare prezente la pacienții cu BII se numără colangita sclerozantă primitivă, litiaza biliară, steatoza hepatică non-alcoolică, hepatita granulomatoasă, amiloidoza hepatică sau abcesul hepatic[11]. Colangita sclerozantă primitivă se poate întâlni la aproximativ 2-7% dintre pacienții cu RCUH și la 3% dintre pacienții cu BC[11]. Cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici în momentul diagnosticării, suspiciunea clinică fiind ridicată, de obicei, de valorile serice crescute ale fosfatazei alcaline[11]. În timp, acești pacienți pot dezvolta astenie fizică marcată, prurit, sindrom icteric, durere în hipocondrul drept și scădere ponderală. Din punct de vedere biologic, se pot identifica valori crescute ale anticorpilor anti-citoplasmă neutrofilică (pANCA) în 65-88% din cazuri, ale anticorpilor anti-nucleari (ANA) în 24-53% din cazuri și ale anticorpilor anti-mușchi neted (*smooth muscle antibodies* - SMA) în 13%-20% din cazuri[11]. Datele din literatura de specialitate au raportat dublarea prevalenței litiazei biliare la pacienții cu BC, comparativ cu populația generală (11-34% vs 5,5-15%)[11]. La pacienții cu RCUH nu s-au identificat însă diferențe în ceea ce privește rata de prevalență a litiazei biliare, comparativ cu populația generală[11]. Referitor la steatoza hepatică non-alcoolică, prevalența acestei afecțiuni la pacienții cu BII variază între 33 și 55%, indicatorii independenți pentru această afecțiune fiind vârsta avansată, indicele de masă corporală crescut și valorile serice crescute ale transaminazelor[11].

Pacienții cu BII pot dezvolta calculi renali, formați din oxalat de calciu și acid uric, secundar sindromului diareic cronic, steatoreei, sindromului de deshidratare și acidozei metabolice[9]. De asemenea, rareori, acești pacienți pot asocia o serie de afecțiuni pulmonare, precum bronșiectazii, bronșită cronică, bronșiolită obliterantă, sarcoidoză sau sindrom eozinofilic, cu infiltrate pulmonare[9].

Comparativ cu populația generală, pacienții cu BII au un risc de 2-3 ori mai mare de a dezvolta evenimente trombotice[11]. În prezent, se recomandă însă tratament anticoagulant profilactic doar în timpul epidoaselor de exacerbare, la pacienții fără sângerare digestivă semnificativă hemodinamic[11].

Investigații paraclinice

Evaluarea paraclinică a pacientului la care se suspectează BC sau RCUH include evaluarea biologică și evaluarea imagistică.

Analizele de laborator sunt complementare și utile pentru evaluarea complicațiilor bolii, fără a putea stabili însă diagnosticul de BC sau RCUH. La toți pacienții la care se suspectează aceste afecțiuni este necesară evaluarea serică a hemogramei, ionogramei, produșilor de retenție azotată, markerilor de colestază și hepatocitoliză, markerilor inflamatori, glicemiei și albuminei[9]. Astfel, se pot identifica anemie, trombocitoză, leucocitoză, sindrom inflamator, hipoalbuminemie sau diselectrolitemii[10]. Una dintre cele mai frecvente complicații ale BII este anemia. Cel mai frecvent, la acești pacienți vorbim despre anemie microcitară, prin deficit de fier[12]. Macrocitoza poate indica deficitul de vitamina B_{12} sau acid folic, fiind întâlnită frecvent în timpul terapiei cu tiopurine, iar normocitoza sugerează anemia din boala cronică[12]. Diferențierea între anemia prin deficit de fier și anemia din boala cronică este foarte importantă, deoarece necesită tratament diferit. În prezența dovezilor clinice și biochimice de inflamație, valoarea feritinei serice >100 μg/l și saturația transferinei <20% sugerează diagnosticul de anemie din cadrul bolii cronice[12]. Valoarea feritinei <30 μg/l sugerează anemie prin deficit de fier, iar valorile cuprinse între 30 μg/l și 100 μg/l, anemie prin mecanism combinat, între deficitul de fier și boala cronică[12].

De asemenea, la pacienții cu sindrom diareic sunt necesare teste din scaun pentru excluderea infecțiilor gastrointestinale. Astfel, se recomandă efectuarea de coprocultură, examen coproparazitologic și toxina A/B *Clostridioides difficile*[9]. La pacienții care afirmă călătorii recente în străinătate pot fi necesare teste suplimentare.

Valorile crescute ale unor markeri inflamatori intestinali, cum sunt calprotectina fecală sau lactoferina fecală, pot contribui la diagnosticul diferențial între o afecțiune organică și o boală intestinală funcțională[9]. Calprotectina fecală, o proteină derivată din neutrofile, pare a fi cel mai sensibil marker al inflamației intestinale[12]. Valorile calprotectinei fecale s-au dovedit a se corela bine cu leziunile endoscopice. Prin urmare, evaluarea acestui marker este utilă atât în diagnosticul inițial, cât și în diagnosticul de recidivă sau evaluarea răspunsului la tratament[12].

O serie de markeri serologici au demonstrat eficiență limitată în managementul diagnostic al pacienților cu BII. Printre aceștia se numără anticorpii anti-citoplasma neutrofilului (pANCA), anticorpii anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anticorpii anti-OmpC (*outer membrane porin C*) și anticorpii anti-flagelină (anti cBir1)[12]. Valorile crescute ale acestor autoanticorpi pot sugera prezența unei BII[12].

Investigația standard de aur pentru stabilirea diagnosticului de BC sau RCUH este *endoscopia digestivă inferioară* (ileocolonoscopia) cu biopsii multiple. Aceasta permite atât evaluarea macroscopică directă

TABELUL 1. Modificările endoscopice la pacienții cu BC vs pacienții cu RCUH

BC	RCUH
Distribuție segmentară, discontinuă și asimetrică a leziunilor *Modificări tipice:* inflamație segmentară, ulcerații aftoide, ulcere profunde, longitudinale și serpiginoase, interconectate, care împreună cu mucoasa înconjurătoare edemațiată dau aspectul tipic de „piatră de pavaj" Alte modificări: mucoasă cu edem și hiperemie, friabilă, ce sângerează spontan sau la atingere; pseudopolipi inflamatori	Distribuție continuă a leziunilor Mucoasă hiperemică, friabilă, cu aspect granular, cu sângerare spontană sau la atingere Mucoasă cu eroziuni și ulcerații Evoluție cronică: pseudopolipi inflamatori, punți de mucoasă, modificări ale calibrului colonic Prezența ileitei terminale (*backwash ileitis*) la pacienții cu pancolită

a mucoasei intestinale, cât și prelevarea de probe tisulare pentru examenul histopatologic. Tabelul 1 prezintă, comparativ, modificările endoscopice ce se pot identifica la pacienții cu BC vs. cei cu RCUH[9,10].

În prezența suspiciunii clinice de BII se recomandă recoltarea unor fragmente bioptice multiple, atât de la nivelul mucoasei afectate inflamator, cât și de la nivelul mucoasei indemne[13]. Examenul histopatologic este singura investigație care poate stabili diagnosticul de certitudine[13].

La pacienții cu colită severă sau megacolon toxic, investigația colonoscopică este relativ contraindicată, din cauza riscului de perforație intestinală[13]. La această categorie de pacienți, o alternativă este *rectosigmoidoscopia*. Această investigație poate fi utilizată și la pacienții cu BII stabilită, pentru a evalua activitatea bolii și/sau pentru a exclude infecția concomitentă cu *Clostridioides difficile* (colita pseudomembranoasă)[13].

Endoscopia digestivă superioară se recomandă, în prezent, la pacienții la care se suspectează afectarea tractului digestiv superior (durere abdominală, scădere ponderală, greață, vărsături bilio-alimentare). Aceasta poate obiectiva modificări precum hiperemie mucosală, ulcere aftoase, stricturi sau fistule[13]. În cazul copiilor, comparativ cu adulții, afectarea gastroduodenală este mai frecventă. Astfel, la această categorie de pacienți, endoscopia digestivă superioară face parte din managementul diagnostic inițial, indiferent de tabloul clinic[13]. Un alt rol al acestei investigații imagistice este reprezentat de stabilirea diagnosticului diferențial între boala celiacă și BII, care poate genera prezentări clinice asemănătoare, atât la copii, cât și la adulți[13].

Endoscopia digestivă superioară și inferioară nu permite evaluarea unei părți importante a intestinului subțire. La pacienții la care există suspiciune clinică înaltă de BC cu localizare la nivelul intestinului subțire, la care endoscopia digestivă superioară și colonoscopia nu au identificat leziuni, se poate utiliza *videocapsula endoscopică*[12,13]. La acești pacienți, leziunile tipice sunt reprezentate de eritem, eroziuni, ulcerații și stricturi[13]. Sensibilitatea diagnostică a videocapsulei endoscopice în BC ajunge până la aproximativ 71%, dar nu trebuie utilizată la pacienții cu stricturi intestinale cunoscute sau suspectate, din cauza riscului de impactare, raportat în aproximativ 13% din cazuri[13]. O limitare importantă a acestei investigații este incapacitatea de recoltare a unor probe bioptice sau de efectuare a unor manevre terapeutice[13]. O altă investigație endoscopică pentru evaluarea intestinului subțire este *enteroscopia cu balon*. Aceasta este însă dificil de efectuat din punct de vedere tehnic și consumatoare de timp, ceea ce îi limitează utilizarea în centre specializate. Enteroscopia permite atât recoltarea de biopsii, cât și manevre terapeutice, precum hemostaza endoscopică sau dilatarea în caz de stricturi[13].

În ultimele decenii, *ecoendoscopia* a fost inclusă în managementul BII, prin rolul său în evaluarea BC perianale. Această investigație permite și efectuarea unor manevre terapeutice, precum sutura endoscopică, fistulotomia endoscopică, drenajul endoscopic și plasarea de seton[13].

Rolul *radiografiei abdominale* la pacienții cu BII se rezumă la evaluarea complicațiilor. Astfel, radiografia abdominală permite stabilirea diagnosticului de ocluzie intestinală prin obiectivarea nivelurilor hidro-aerice, și de perforație intestinală prin obiectivarea pneumoperitoneului.

Ecografia abdominală este o tehnică imagistică neinvazivă, disponibilă pe scară largă, ce permite evaluarea intestinului gros (cu excepția rectului) și a unei părți importante a intestinului subțire (cu excepția jejunului proximal)[12]. Avantajele ecografiei abdominale sunt reprezentate de evaluarea rapidă a grosimii peretelui intestinal (grosimea peretelui intestinal >3 mm sugerează inflamație intestinală), a vascularizației și motilității intestinale[12]. În prezent, ecografia intestinală poate fi utilizată pentru monitorizarea răspunsului la tratament[12]. Datele din literatura de specialitate au raportat rezultate concordante între evaluarea prin ecografie abdominală și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) pentru localizarea și activitatea bolii[12].

IRM cu enterografie permite detectarea unor leziuni precum modificări inflamatorii intestinale, stricturi, fistule sau abcese, cu o sensibilitate de peste 90%[9].

TABELUL 2. Elementele histopatologice întâlnite în BC vs RCUH[4]

BC	RCUH
Distribuție discontinuă, segmentară, a inflamației cronice, transmurale; absența leziunilor inflamatorii la nivel rectal Leziunea specifică: granulomul de tip sarcoid, care constă într-o aglomerare nodulară de celule epitelioide, macrofage, monocite, eozinofile, limfocite sau celule gigante multinucleare, fără necroză centrală. Granulomul sarcoid se poate identifica atât în peretele intestinal, cât și în ganglionii loco-regionali În faza acută: infiltrat inflamator, format preponderent din neutrofile, în *lamina propria* Ulterior, în evoluție, se pot identifica ulcerații aftoide, criptită, abcese criptice, plasmocitoză bazală, glande ramificate/distorsionate sau ulcere profunde În fazele tardive: fibroză transmurală și stenoze secundare	Distribuție continuă, simetrică a inflamației cronice, limitată la mucoasă și submucoasă Diminuarea gradului de inflamație de la nivelul rectului, progresiv către cec Elemente specifice: criptite și abcese criptice cu polimorfonucleare, plasmocitoză bazală, distorsionarea arhitecturii criptelor, atrofie mucoasă În faza acută: infiltrat inflamator în *lamina propria*, cu plasmocitoză bazală Ulterior, în evoluție, se poate identifica modificarea arhitecturii glandulare și atrofia criptelor

Un alt rol al examinării IRM (CINE-IRM) este evaluarea motilității intestinale, la pacienții cu modificări inflamatorii intestinale îndelungate raportându-se reducerea acesteia[14]. În prezent, examinarea cu IRM este considerată investigația standard de aur pentru evaluarea BC perianale, permițând caracterizarea traiectelor fistuloase, identificarea abceselor perianale și evaluarea integrității sfincterului anal[14].

Tomografia computerizată cu substanță de contrast este utilă pentru detectarea leziunilor inflamatorii intestinale, dar și pentru detectarea unor complicații, cum sunt abcesele intraabdominale, cu o sensibilitate de aproximativ 90%[9,14].

Diagnosticul pozitiv

Diagosticul pozitiv se bazează pe coroborarea datelor obținute din anamneză și examenul clinic cu rezultatele examenelor paraclinice. Diagnosticul de certitudine este stabilit de examenul histopatologic, probele bioptice obținându-se, de obicei, în timpul examenului endoscopic. Tabelul 2 prezintă comparativ modificările histopatologice întâlnite în BC vs. RCUH[4].

Clasificarea bolii

Cele mai folosite sisteme de clasificare ale BC și RCUH sunt prezentate în Tabelele 3-5[3, 15-16].

Diagnosticul diferențial

La pacienții cu tablou clinic și paraclinic sugestiv pentru o BII, este necesară stabilirea diagnosticului diferențial între BC și RCUH. BC cu fenotip colonic poate să aibă o prezentare clinică similară RCUH, dar absența eliminării scaunelor sangvinolente, prezența bolii perianale cu fisuri, fistule și abcese anorectale înclină balanța către BC. De asemenea, absența inflamației de la nivel rectal și identificarea inflamației focale la nivel ileal, cu evidențierea granuloamelor de tip sarcoid la examenul histopatologic, sunt sugestive pentru BC. Deși în cazul RCUH poate să existe „ileita de reflux“, acești pacienți prezintă inflamație localizată predominant la nivelul colonului drept, cu distribuție continuă, și nu segmentară, ca în BC[4,9].

Colita infecțioasă poate determina un tablou clinic asemănător BII. La acești pacienți sunt necesare analize din scaun pentru identificarea unor germeni patogeni enterali (exemplu, *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* O157:H7, *Clostridioides difficile*, paraziți sau virusuri). La pacienții imunocompromiși, virusul citomegalic poate induce leziuni asemănătoare celor din BC; de asemenea, infecțiile cu *Yersinia*, bacilul Koch sau amibiaza, localizate la nivel enteral, pot determina un răspuns inflamator important, punând probleme de diagnostic diferențial cu BC[4,9].

Colita asociată *bolii diverticulare* ridică probleme de diagnostic diferențial cu BII. Aceasta este caracterizată de inflamația mucoasei interdiverticulare, fără implicarea mucoasei de la nivelul orificiului diverticular. De asemenea, limitarea zonei de inflamație la nivelul segmentului colonic cu orificii diverticulare, cruțarea rectului și a ileonului terminal ne ajută în stabilirea diagnosticului final[4,9-10].

Colita radică poate apărea la săptămâni sau ani după iradierea zonei abdominale sau pelviene. Aspectul macroscopic la examinarea endoscopică a zonelor iradiate este asemănător celui din RCUH, dar histologic se identifică infiltrate eozinofilice, fibroză și telangiectazii[10].

Sindromul de ulcer rectal solitar se poate manifesta prin sângerare, durere abdominală și tulburări de tranzit intestinal; endoscopic, leziunile pot fi asemănătoare celor din RCUH, dar la examenul histopatologic se evidențiază îngroșarea mucoasei prin înlocuirea *lamina propria* cu fibre musculare netede și benzi de colagen, care duc la hipertrofia și dezorganizarea muscularei mucoasei[10].

TABELUL 3. Clasificarea Montreal a BC[3]

Vârsta la diagnosticare	A1, sub 16 ani A2, între 17 și 40 de ani A3, peste 40 de ani
Localizare	L1, ileon L2, colon L3, ileo-colică L4, boala localizată la nivelul tubului digestiv superior (poate fi adăugată la L1-L3 când sunt leziuni concomitente)
Comportament	B1, nestricturant și nepenetrant B2, stricturant B3, penetrant p, boală perianală (poate fi adăugată la B1-B3 când există leziuni concomitente

TABELUL 4. Scorul de activitate CDAI al BC[15]

Variabilă	Descriere	Scor	Factorul de multiplicare
Numărul de scaune moi	Raportat la o săptămână		× 2
Durerea abdominală	Raportat la o săptămână	0 = fără durere 1 = durere ușoară 2 = durere moderată 3 = durere severă	× 5
Starea generală descrisă de pacient	Raportat la o săptămână	0 = stare generală bună 1 = stare generală mediocră 2 = stare generală nesatifăcătoare 3 = stare generală alterată	× 7
Manifestările sistemice sau extraintestinale	Numărul total de complicații	Artrită, artralgii, irită, uveită, eritem nodos, stomatită aftoasă, fisură anală, fistulă, abces, febră peste 37,8 °C	× 20
Medicația antidiareică	Utilizare în ultima săptămână	0 = nu 1 = da	× 30
Masă abdominală		0 = nu 2 = posibil 5 = prezentă	× 10
Hematocritul	Valoare normală – valoare măsurată	Sexul masculin 47% – valoarea măsurată Sexul feminin 42% – valoarea măsurată	× 6
Greutatea corporală		1– (greutatea ideală/greutatea actuală)×100	× 1

CDAI mai mic de 150 de puncte – remisiune
CDAI între 150 și 200 de puncte – activitate ușoară
CDAI între 200 și 450 de puncte – activitate moderată
CDAI mai mare de 450 de puncte – activitate severă

TABELUL 5. Scorul de activitate Mayo pentru RCUH[16]

Variabilă	Scorul 0	Scorul 1	Scorul 2	Scorul 3
Frecvența scaunelor	Normală	1-2 scaune peste normal	3-4 scaune peste normal	5 sau mai multe scaune peste normal
Sângerare rectală	Fără	Scaune cu striuri sangvinolente în mai puțin de jumătate din cazuri	Scaune cu sânge în majoritatea cazurilor	Scaune cu sânge fără materii fecale
Aspectul endoscopic	Normal sau boală inactivă	Boală ușoară cu eritem, tipar vascular diminuat, friabilitate ușoară	Boală moderată cu eritem marcat, absența tiparului vascular, friabilitate și eroziuni	Boală severă cu sângerare spontană și ulcerații
Evaluarea generală a medicului curant	Bună	Boală ușoară	Boală moderată	Boală severă

Scorul 0-2 puncte – remisiune
Scorul 3-6 puncte – severitate ușoară
Scorul 7-9 puncte – severitate moderată
Scorul mai mare de 10 puncte – puseu sever de activitate

Consumul de AINS poate determina diaree cronică sangvinolentă. De asemenea, tablouri clinice asemănătoare au fost raportate și după tratamentele cu acid retinoic, micofenolat sau produse care conțin aur[9,10].

Boala celiacă este definită de inflamația mucosală și atrofia vilozitară, asociate alimentației cu gluten. Pacienții se pot prezenta clinic cu diaree și scădere ponderală. Identificarea unor markeri serologici precum anticorpii anti-transglutaminază sau anticorpii anti-endomisium, alături de examenul histopatologic, stabilesc diagnosticul de certitudine[9,10].

Sindromul de intestin iritabil poate determina un tablou clinic asemănător BC. Acești pacienți au însă valori normale ale calprotectinei fecale, iar examenul colonoscopic nu identifică leziuni mucosale[9,10].

Pacienții cu diaree cronică, durere abdominală, meteorism și flatulență, apărute după consumul de alimente cu conținut ridicat de lactoză, ridică suspiciunea de intoleranță la lactoză și necesită diagnostic diferențial cu BC[9].

La pacienții vârstnici, cu comorbidități cardiovasculare și tablou clinic asemănător BII, este necesară excluderea colitei ischemice. Leziunile endoscopice sugestive pentru colita ischemică sunt mucoasa friabilă, cu ulcerații și sângerare spontană, distribuția continuă a leziunilor [9,10].

Tratament

Managementul terapeutic al pacienților cu BII implică echipe multidisciplinare și are ca obiective principale obținerea remisiunii clinice, endoscopice și histologice. Pentru atingerea acestor obiective se pot utiliza tratamente medicamentoase sau chirurgicale.

Ghidul Organizației Europene pentru BC și RCUH (*European Crohn's and Colitis Organisation* – ECCO) definește trei direcții terapeutice pentru acești pacienții:

- Terapia de inducție.
- Terapia de menținere a remisiunii.
- Terapia bolii Crohn perianale[17].

Clasele de medicamente utilizate în tratamentul BII

Aminosalicilații

Sunt utilizați atât în inducția, cât și în menținerea remisiunii pacienților cu RCUH, pentru efectul lor antiinflamator[18]. Ghidul ECCO din anul 2019 nu mai recomandă însă utilizarea acestei clase terapeutice la pacienții cu BC[17].

Sulfasalazina, compusul de bază al aminosalicilaților, este formată dintr-un fragment inactiv, sulfapiridină, și o porțiune activă, 5-ASA, unite printr-o legătură azo. Aproximativ 90% din cantitatea de sulfasalazină ajunge la nivelul colonului și doar o mică porțiune este absorbită în intestinul subțire. La nivelul colonului, enzima azoreductaza, sintetizată de bacteriile anaerobe, scindează legătura azo și eliberează fragmentul activ 5-ASA, cu efect antiinflamator topic[4]. Aproximativ 20% din cantitatea de 5-ASA absorbit la nivelul colonului suferă acetilare hepatică, cu formarea de N-acetil 5-ASA, ce se excretă urinar. Tratamentul cu sulfasalazină se asociază cu o serie de efecte adverse, independente de doză (neutropenie, anemie hemolitică, erupții cutanate, infertilitate masculină, hepatită colestatică) sau dependente de doză (malabsorbție de folați, cefalee, greață, vărsături)[4].

Majoritatea efectelor adverse ale terapiei cu sulfalasazină au fost atribuite fragmentului sulfapiridină, fapt ce a condus la dezvoltarea unor preparate care nu conțin acest fragment (mesalazină, Salofalk, Pentasa). Avantajele acestor preparate constau în absența efectelor adverse asociate tratamentului cu sulfasalazină, eliberarea controlată la nivel intestinal și disponibilitatea sub formă de preparate topice (microclisme, supozitoare)[4]. Utilizarea supozitoarelor permite eliberarea substanței active și exercitarea efectului antiinflamator pe o porțiune de 15-20 cm de la linia dentată, iar utilizarea microclismelor, până la flexura splenică[4]. Mesalazina administrată rectal poate fi utilizată ca monoterapie la pacienții cu proctită sau proctosigmoidită, sau ca terapie adjuvantă la agenții orali, la pacienții cu colită extinsă[4].

Ghidul ECCO din anul 2022 recomandă terapia de inducție cu 5-ASA topic în doză de ≥1 g/zi la pacienții cu proctită sau proctosigmoidită ușoară-moderată, respectiv asocierea de 5-ASA topic în doză de ≥1 g/zi și 5-ASA oral în doză de ≥2 g/zi la pacienții cu colită extinsă dincolo de flexura splenică, formă ușoară-moderată[18]. De asemenea, același ghid recomandă utilizarea de 5-ASA topic sau oral, în funcție de localizarea leziunilor, pentru terapia de menținere a remisiunii, la pacienții cu RCUH[18].

Glucocorticoizii

Glucocorticoizii joacă un rol central în managementul pacienților cu BII, dovedind eficacitate în inducția rapidă a remisiunii clinice. Cu toate acestea, utilizarea glucocorticoizilor pe termen lung se poate asocia cu o serie de efecte adverse semnificative: intoleranță la glucoză, hipertensiune arterială, glaucom, cataractă, osteoporoză, necroză osoasă aseptică, tulburări de somn și de dispoziție, supresie corticosuprarenaliană, hirsutism, acnee, creșterea riscului de complicații infecțioase etc[4]. O alternativă eficientă s-au dovedit a fi preparatele topice sau budesonida, un glucocorticoid cu metabolizare crescută la primul pasaj hepatic, cu concentrații sistemice mai mici și secundar, mai puține reacții adverse[4]. De asemenea, în prezent, la pacienții cu RCUH, se poate utiliza o formă a budesonidei cu eliberare colonică, respectiv budesonidă MMX[16]. Totuși, utilizarea prelungită a budesonidei se poate asocia și cu o serie efecte adverse sistemice. Astfel, o țintă terapeutică importantă este reprezentată de obținerea remisiunii fără corticosteroizi[4].

La pacienții cu RCUH, ghidul ECCO recomandă terapie de inducție cu corticosteroizi topici la pacienții cu proctită sau proctosigmoidită ușoară-moderată în monoterapie sau în asociere cu 5-ASA topic (la cei care nu răspund la monoterapia inițială cu 5-ASA topic)[18]. Același ghid recomandă utilizarea budesonidei MMX 9 mg/zi, pentru inducerea remisiunii, la pacienții care nu răspund sau sunt intoleranți la terapia cu 5-ASA oral[18]. La pacienții cu RCUH forme moderat-severe se recomandă terapie de inducție cu corticosteroici sistemici[18].

La pacienții cu BC, ghidul ECCO recomandă terapia de inducție cu budesonidă la pacienții cu forme ileale sau ileo-colice ușoare-moderate, respectiv tratament cu corticosteroizi sistemici la cei cu forme moderat-severe[17].

Imunomodulatoarele

Cei mai utilizați agenți imunomodulatori sunt azatioprina (AZA) și 6-mercaptopurina (6-MP), cu diferențe structurale subtile[4]. AZA este convertită în circulația periferică, printr-o reacție non-enzimatică, la 6-MP, care apoi este metabolizată printr-o serie de reacții enzimatice la metaboliți activi și inactivi[4]. Cele două clase primare de metaboliți ai 6-MP sunt nucleotidele de 6-tioguanină (6-TG) și ribonucleotidele de 6-metil-mercaptopurină (6-MMP). Efectele imunomodulatoare și de supresie a măduvei osoase sunt atribuite metaboliților 6-TG, iar hepatotoxicitatea, 6-MMP[4]. O enzimă-cheie în metabolizarea tiopurinelor este tiopurin-metiltransferaza (TPMT). Unii pacienți pot fi homozigoți pentru o mutație recesivă care determină inactivarea TPMT și, secundar, niveluri ridicate de 6-TG și mielosupresie severă[4]. Aproximativ 10% din populația generală este heterozigotă pentru mutația care determină inactivarea TPMT, fiind predispusă la niveluri plasmatice moderat ridicate de 6-TG și necesită, de obicei doze mai mici de medicament (aproximativ 50% din doza optimă)[4]. Astfel, în prezent, se recomandă evaluarea nivelului de activitate al TPMT înainte de inițierea tratamentului cu AZA sau 6-MP.

Tiopurinele se utilizează ca terapie de menținere a remisiunii pacienților cu BII, datorită intrării lente în acțiune (8-12 săptămâni)[17]. Dozele recomandate pentru AZA sunt de 1,5-2,5 mg/kg, iar pentru 6-MP, 0,75-1,5 mg/kg[4]. Tiopurinele permit reducerea dozelor de glucocorticoizi și previn imunogenitatea, atunci când sunt combinate cu agenți biologici[4]. Printre reacțiile adverse se pot număra greață, erupții cutanate, artralgii, supresie medulară, leucopenie, trombocitopenie, pancreatită, hepatită, creșterea riscului de limfoame sau cancere tegumentare non-melanomice[4].

La pacienții cu RCUH, ghidul ECCO din anul 2022 recomandă monoterapia cu tiopurine doar pentru menținerea remisiunii la pacienții corticodependenți sau la cei care prezintă intoleranță la 5-ASA[18]. De asemenea, același ghid descurajează utilizarea tiopurinelor la pacienții cu vârsta >65 de ani, din cauza profilului de siguranță[18].

La pacienții cu BC, ghidul ECCO recomandă utilizarea terapiei cu tiopurine sau metotrexat pentru menținerea remisiunii la cei corticodependenți[17]. La pacienții cu BC moderat-severă, cu răspuns inadecvat sau intoleranță la terapia convențională, același ghid subliniază eficiența superioară a combinației între infliximab și tiopurine, comparativ cu monoterapia cu infliximab[17]. Cu toate acestea, ghidul ECCO recomandă o decizie individualizată în funcție de profilul de risc al pacientului. De exemplu, pacienții vârstnici pot avea un risc mai mare de infecții, iar bărbații tineri un risc mai mare de limfom cu celule T[17].

Terapia biologică

Terapia biologică a revoluționat managementul terapeutic al pacienților cu BII, în special la cei cu forme severe. În funcție de mecanismul lor de acțiune, agenții biologici se împart în mai multe categorii:

- Anticorpi anti-factorul de necroză tumorală (TNF-α): infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab.
- Anticorpi anti-integrine: vedolizumab.
- Anticorpi anti-IL12/23: ustekinumab.
- Inhibitori de kinază Janus (JAK): tofacitinib[17,18].

Acești agenți se utilizează pentru inducerea, dar și menținerea remisiunii la pacienți cu BC sau RCUH forme moderat-severe, care nu au răspuns ori nu tolerează terapiile convenționale, sau ca terapie precoce la cei cu forme severe și factori de prognostic negativ[17,18]. Tratamentul cu agenți biologici se asociază cu un risc crescut de infecții oportuniste. Astfel, înainte de inițierea acestei terapii se recomandă screening pentru tuberculoză, hepatitele cu virusurile B și C[4].

Anticorpii monoclonali anti-TNF-α au acțiune antiinflamatoare puternică și rapidă, rămânând cea mai utilizată clasă de agenți biologici la pacienții cu BII. Printre posibilele reacții adverse se numără creșterea riscului de infecții, reacții de hipersensibilitate acute sau întârziate, boală demielinizantă sau limfom, aceastea fiind însă rare[4].

Infliximab este un anticorp monoclonal himeric murin-uman IgG1, aprobat atât pentru pacienții cu BC, cât și pentru cei cu RCUH[19]. De asemenea, infliximabul a dovedit cea mai bună eficiență la pacienții cu

BC perianală[19]. Doza recomandată este de 5 mg/kgc, administrată intravenos, în perioada de inducție, la interval de 0, 2 și 6 săptămâni, și ulterior, pentru menținerea remisiunii, la 8 săptămâni[19]. În caz de pierdere a răspunsului terapeutic, se recomandă dozarea anticorpilor anti-infliximab și a concentrației serice de infliximab (*through level*). Ulterior, se poate opta pentru dublarea dozei, reducerea intervalului dintre doze sau *switch* cu un alt produs biologic[18,19].

Adalimumab este un anticorp monoclonal umanizat IgG1, de asemenea aprobat atât pentru pacienții cu BC, cât și pentru cei cu RCUH[19]. Se administrează subcutanat, la interval de două săptămâni, inițial, în perioada de inducție, în doză de 160 mg, ulterior 80 mg, iar apoi, în perioada de menținere a remisiunii, 40 mg[19].

Certolizumab pegol este un fragment Fab pegilat de anticorp anti-TNF-α umanizat, cu eficiență mai redusă comparativ cu infliximabul sau adalimumabul. Avantajul acestui agent biologic este reprezentat, însă, de posibilitatea de administrare la gravide, deoarece nu traversează bariera feto-placentară[19]. În prezent este disponibil în SUA și Elveția.

Vedolizumab este un anticorp monoclonal umanizat IgG1 care blochează în mod specific integrinele α4β7, localizate, în principal, la nivelul celulelor tractului gastrointestinal și sistemului biliar[19]. Acesta are un profil de siguranță excelent, datorită specificității sale intestinale, cu efecte adverse minime precum rinofaringită sau sinuzită[19]. În faza de inițiere se administrează în perfuzie intravenoasă, în doză de 300 mg, iar pentru menținerea remisiunii se poate admininistra în perfuzie intravenoasă la interval de 8 săptămâni sau subcutanat la interval de două săptămâni[19].

Ustekinumab este un anticorp umanizat IgG ce acționează împotriva unei subunități comune a interleukinelor 12 și 23, respectiv subunitatea p40[19]. Inducția se face prin perfuzie intravenoasă, în doză raportată la greutatea corporală a pacientului, iar pentru menținerea remisiunii se administrează subcutanat, în doză de 90 mg, la 8 săptămâni[19]. Ustekinumabul a dovedit un profil de siguranță bun[19].

Tofacitinib este singurul inhibitor al JAK aprobat pentru tratamentul de inducție și menținere a remisiunii la pacienții cu RCUH moderat-severă, care au prezentat răspuns inadecvat sau intoleranță la tratamentul convențional[17]. Acesta se administrează oral, are debut rapid al acțiunii (aproximativ 3 zile), timp de înjumătățire scurt și biodisponibilitate intestinală ridicată[20]. În plus, lipsa imunogenității implică un risc mai scăzut de pierdere a răspunsului terapeutic, comparativ cu agenții anti-TNF-α[20]. Datele din literatura de specialitate susțin eficiența tofacitinib și la pacienții care au pierdut răspunsul terapeutic la vedolizumab sau la agenții anti-TNF-α[20]. Se recomandă însă precauție în utilizare la pacienții cu factori de risc cardiovascular, antecedente de accidente vasculare cerebrale, hipertensiune arterială, obezitate sau diabet, din cauza riscului de complicații tromboembolice[20].

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical joacă un rol important în managementul pacienților cu BII[4]. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală includ fistulele, abcesele intraabdominale, stenozele intestinale, megacolonul toxic, hemoragia digestivă sau cancerul colorectal[4]. De asemenea, pacienții cu simptome refractare la tratamentul medicamentos, în special cei corticodependenți sau corticorefractari, trebuie evaluați pentru a stabili oportunitatea intervenției chirugicale[4].

La pacientul cu RCUH, cele mai frecvente intervenții chirurgicale sunt proctocolectomia totală cu ileo-anastomoză și crearea unei pungi (*pouch*) ileale, respectiv proctocolectomia totală cu ileostomă permanentă[4].

La pacientul cu BC, o provocare terapeutică este gestionarea complicațiilor perianale. La acești pacienți se poate opta pentru chiuretajul chirurgical al traiectelor fistuloase, plasarea de seton sau drenajul chirurgical al abceselor perianale, la care se asociază tratament antibiotic[21]. S-a dovedit că utilizarea preoperatorie de corticosteroizi crește riscul de complicații postchirurgicale, spre deosebire de utilizarea terapiilor biologice, care nu au influențat riscul acestor complicații[21]. O terapie revoluționară la pacienții cu fistule perianale complexe pare a fi terapia cu celule stem umane mezenchimale alogene, extrase din țesutul adipos[21]. Aceste celule au efecte imunomodulatoare și antiinflamatoare la nivel local, inhibând proliferarea de limfocite activate și reducând eliberarea de citokine proinflamatorii[21]. Procedura tehnică presupune chiuretajul chirurgical al traiectului fistulos și ulterior injectarea celulelor stem, cu rezultate favorabile[21].

În cazul dezvoltării unor stricturi scurte (<5 cm) la nivel intestinal, o alternativă la rezecția chirurgicală segmentară poate fi dilatarea endoscopică cu balon. De asemenea, la pacienții care dezvoltă abcese intraabdominale, în funcție de localizarea acestora, se poate efectua drenajul chirurgical sau drenajul percutanat, ghidat imagistic. Alegerea tratamentului depinde de expertiza locală și preferința pacientului[21].

Tratamentul adjuvant

În prezent, la pacienții cu BII se recomandă utilizarea tratamentului antibiotic doar în cazul dezvoltării unor complicații infecțioase[18]. Controlul preoperator al sepsisului cu antibioterapie s-a dovedit a se asocia cu rate mai scăzute de complicații postoperatorii și o durată mai mică de spitalizare, comparativ cu intervenția chirurgicală în urgență[21].

Terapia nutrițională joacă un rol-cheie în rândul pacienților cu BII. La pacienții cu forme severe de BC, în special în rândul populației pediatrice, nutriția enterală a dovedit un rol important în inducerea remisiunii. Cu toate acestea, toleranța pe termen lung la nutriția enterală este slabă, iar reintroducerea dietei obișnuite se asociază, de obicei, cu recidiva bolii[4].

O atenție deosebită trebuie acordată corectării unor deficite nutriționale (vitamine, oligoelemente) sau chiar a malnutriției[4]. De asemenea, în episoadele de exacerbare, la pacienții fără sângerare digestivă cu impact hemodinamic, se recomandă tratament anticoagulant profilactic, preferându-se heparinele cu greutate moleculară mică[11].

Evoluție. Complicații

Natura transmurală a inflamației din BC explică posibilitatea de apariție a unor complicații, precum abcese intraabdominale, fistule sau perforație intestinală. Abcesele se pot localiza la nivelul peretelui intestinal (mai frecvent, la nivelul colonului drept), cavității peritoneale sau retroperitoneale. În majoritatea cazurilor, abcesele se dezvoltă adiacent zonelor cu inflamație sau anastomozelor chirurgicale. Tabloul clinic implică durerea abdominală, febra și leucocitoza[4]. Examinarea CT cu substanță de contrast este cea mai sensibilă metodă diagnostică pentru aceste complicații[4]. În mod tradițional, managementul terapeutic al abceselor intraabdominale implică drenajul chirurgical și rezecția intestinală segmentară. În prezent, însă, se utilizează tot mai des drenajul percutanat sub ghidaj imagistic, în asociere cu antibioterapia sistemică[4].

Afectarea regiunii perianale din BC este un factor de prognostic prost, cu rate mari de morbiditate. Activitatea bolii perianale se corelează, de obicei, cu cea a BC luminale[4]. Aproximativ 5% dintre pacienți pot dezvolta însă boală perianală izolată, fără inflamație luminală[22]. De asemenea, leziunile perianale pot preceda cu câțiva ani manifestările luminale[23]. Acești pacienți dezvoltă fistule perianale, leziuni ale canalului anal (fisuri, ulcere, stenoze) sau leziuni cutanate precum *skin tag* tip 1 (pliuri cutanate moi, nedureroase) sau *skin tag* tip 2 (pliuri cutanate indurate, edemațiate, dureroase, pe locul fistulelor sau ulcerelor vindecate)[23]. Aproximativ 63,3% dintre pacienții cu BC perianală necesită intervenții chirurgicale minore (incizie și drenaj/plasare de seton), iar 6,4% intervenții chirurgicale majore (rezecții intestinale, stome)[22].

Stricturile fibroase apar în aproximativ 18-25% din cazurile de BC, după 20 de ani de evoluție[4]. Deși unele stricturi pot fi asimptomatice, acestea se asociază, de obicei, cu apariția durerii abdominale, însoțită de ileus și emesis, în caz de ocluzie intestinală. În cazul pacienților cu RCUH, stricturile fibroase apar în mai puțin de 5% din cazuri, fiind mai frecvente la cei colită extinsă și evoluție îndelungată[4]. La pacienții cu RCUH și stenoze secundare, suspiciunea clinică de cancer colorectal este ridicată. La acești pacienți se recomandă recoltare de biopsii multiple de la nivelul zonei de stenoză[4].

Megacolonul toxic este definit de creșterea diametrului colonului transvers peste 6 cm și pierderea haustrațiilor anatomice, pe radiografiile abdominale. Această complicație apare în aproximativ 5% din cazurile de RCUH, în puseu de activitate. Factorii precipitanți pentru megacolonul toxic sunt diselectrolitemiile (în special hipopotasemia), utilizarea medicamentelor antidiareice sau a celor psihotrope. Managementul terapeutic al pacienților cu megacolon toxic vizează ameliorarea inflamației, restabilirea motilității colonului și prevenirea perforației intestinale[4]. Aproximativ 50% din acești pacienți răspund favorabil la tratamentul medicamentos. Este foarte importantă însă determinarea momentului optim pentru intervenție chirurgicală, deoarece perforația intestinală este cel mai important predictor al mortalității (rata de mortalitate la pacienții supuși colectomiei de urgență, în cazul perforației intestinale, ajunge până la 44%, vs. 2% în cazul pacienților supuși colectomiei, în absența perforației)[4]. În general, absența ameliorării clinice în decurs de 48-72 de ore de la inițierea tratamentului antibiotic impune intervenția chirurgicală[4].

Atât pacienții cu BC, cât și cei cu RCUH, au un risc crescut de a dezvolta cancer colo-rectal, comparativ cu populația generală. Printre factorii de risc pentru dezvoltarea acestei neoplazii se numără vârsta mai mică la debut, durata și extensia bolii, gradul de inflamație și asocierea colangitei sclerozante primitive[24]. Mecanismele fiziopatologice incriminate în dezvoltarea cancerului colo-rectal la pacienții cu BII sunt inflamația cronică, de lungă durată, o serie de mutații genetice și modificările microbiomului intestinal[24].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul pacienților cu BII este bun, cu rate de mortalitate comparabile cu cele înregistrate în populația generală. Cu toate acestea, calitatea vieții acestor pacienți este semnificativ afectată. De asemenea, ca urmare a caracterului cronic al BII și riscului de complicații, se recomandă urmărirea atentă, pe termen lung. Cele mai utilizate instrumente de monitorizare a activității bolii sunt proteina C reactivă, calprotectina fecală și colonoscopia cu biopsii multiple.

DE REȚINUT

- Bolile inflamatorii intestinale sunt afecțiuni inflamatorii cronice idiopatice ale tractului gastrointestinal, caracterizate de evoluție ondulantă, cu alternanță între episoade de activitate și perioade de remisiune.
- BC se caracterizată prin inflamație transmurală, cu distribuție segmentară, asimetrică și posibilă extensie la țesuturile periintestinale și ganglionii limfatici regionali. Afectarea inflamatorie transmurală poate să conducă la fibroză extinsă, cu formarea de stricturi, sau la microperforații, cu dezvoltarea secundară de fistule sau abcese. În BC, leziunile pot să apară la nivelul oricărui segment al tractului gastrointestinal.
- RCUH se caracterizează prin inflamație limitată la nivelul mucoasei și submucoasei, cu distribuție continuă. Leziunile inflamatorii interesează rectul și se pot extinde proximal, la nivelul colonului, fără a depăși valva ileo-cecală. Cu toate acestea, pacienții cu pancolită pot asocia „ileita de reflux".
- Prezentarea clinică a pacienților cu BII variază în funcție de localizarea leziunilor, amploarea procesului inflamator, dar și de prezența unor complicații intestinale sau extraintestinale specifice.
- Diagnosticul de certitudine este stabilitit de examenul histopatologic, probele bioptice obținându-se, de obicei, în timpul examenului endoscopic.
- Tratamentul pacienților cu BII poate fi medicamentos sau chirurgical.
- Clasele de medicamente utilizate la pacienții cu BII sunt: derivații 5-ASA, glucocorticoizii, imunomodulatoarele și terapiile biologice.

Bibliografie

1. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-99.
2. Feuerstein JD, Cheifetz AC. Crohn disease: epidemiology, diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings.* 2017;92(7):1088-1103.
3. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-753.
4. Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology and risk factors for inflammatory bowel disease. UpToDate 2023. Accesibil online: https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?
5. Aniwan S, Park SH, Loftus Jr EV. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(3):463-480.
6. GBD 2017 IBD Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;5(1):17-30
7. Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, et al. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2009;58:1629–1636.
8. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. 11th ed. Elsevier, 2021, 115:1868-1898.
9. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. UpToDate 2023. Accesibil online: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?
10. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of ulcerative colitis in adults. UpToDate 2023. Accesibil online: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?
11. Ionescu VA, Gheorghe G, Varlas VN, et al. Hepatobiliary impairments in patients with inflammatory bowel diseases: the current approach. *Gastroenterology Insights.* 2022;14(1):13-26.
12. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal oh Crohn's and Colitis* 2019;13(2):144-164.
13. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):4014-4020.
14. Shaban N, Hoad CL, Naim I, et al. Imaging in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. *Frontline Gastroenterology.* 2022;13(1):e28-e34.
15. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA* 2013;309(20):2150-8.
16. Song Z, Zhang M, Ren Y, Iang B. Improved Mayo Endoscopic Score has a higher value for evaluating clinical severity of ulcerative colitis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2022;42(7):997-1005

17. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020;14(1):4-22.
18. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis disease: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;16(1):2-17.
19. Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunology.* 2018;11:1558-1570.
20. Liu E, Aslam N, Nigam G, Limdi JK. Tofacitinib and newer JAK inhibitors in inflammatory bowel disease—where we are and where we are going. *Drugs Context.* 2022;11:2021-11-4.
21. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020;14(2):155-168.
22. Tjandra D, Garg M, Behrenbruch C, et al. Review article: Investigation and management of internal fistulae in *Crohn's disease. Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021;53:1064–1079.
23. Brochard C, Rabilloud ML, Hamonic S, et al. Natural history of perianal Crohn's disease: long-term follow-up of a population-based cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e102-e110.
24. Lucafo M, Curci D, Franzin M, Decorti G. Inflammatory bowel disease and risk of colorectal cancer: an overview from pathophysiology to pharmacological prevention. *Front Pharmacol.* 2021;12:772101.

Capitolul 38
Cancerul colorectal

Călin Remus Cipăian, Adelaida Simina Solomon, Mădălina Coșer

Cadrul nosologic

Cancerul colorectal (CCR) este cel mai frecvent cancer digestiv și una dintre cele mai bine studiate neoplazii umane. Deoarece cele mai multe CCR sunt adenocarcinoame, sintagma CCR este sinonimă cu această variantă histologică. Cancerul colonic și cancerul rectal (cancerul localizat până la 15 cm de la orificiul anal) sunt două afecțiuni distincte din punct de vedere al istoriei naturale, epidemiologiei și managementului. Adenocarcinomul reprezintă cea mai mare parte (90-95%) din cancerele de colon și rect; cancerele rectale mai rare includ limfomul (1,3%), tumorile carcinoide (0,4%) și sarcomul (0,3%)[1,2]. Carcinoamele cu celule scuamoase care se dezvoltă în zona de tranziție de la rect la marginea anală sunt considerate cancere anale.

Aproximativ o treime dintre cancerele colorectale se dezvoltă la nivelul colonului drept (cec, ascendent), 5% la nivelul colonului transvers, altă treime la nivelul colonului stâng (colon descendent, sigmoid) și 25-28% în rect[1,2].

Epidemiologie

La nivel global, cancerul colorectal reprezintă circa 10% din toate tipurile de cancer și ocupă locul 3 ca frecvență în rândul bărbaților și locul 2 în rândul femeilor (incidența este cu 25% mai mare la bărbați)[3-5]. În 2020, în întreaga lume au fost înregistrate peste 1,9 milioane de cazuri noi de cancer colorectal și 935 000 de decese, ocupând locul 3 ca incidență, dar locul 2 ca mortalitate[3-5]. Ratele de incidență cresc cu nivelul de dezvoltare economică și sunt mai mari în țările dezvoltate. Există variații semnificative între regiuni, cele mai mari rate de incidență fiind în Europa, Australia/Noua Zeelandă și America de Nord[3-5].

În Uniunea Europeană, rata mortalității pentru CCR variază între 15 și 20 de cazuri la 100 000 de bărbați și între 9 și 14 cazuri la 100 000 de femei[6]. De-a lungul timpului, rata mortalității a înregistrat o scădere, în special în rândul femeilor. În Europa, supraviețuirea la 5 ani a persoanelor diagnosticate cu CCR variază între 28,5 și 57% pentru bărbați și între 30,9 și 60% pentru femei. Când se combină datele din 23 de țări din Europa, rata medie de supraviețuire la 5 ani este de 46,8% pentru bărbați și 48,4% pentru femei[6].

În 2020, în România, CCR a ocupat primul loc între cancerele nou-diagnosticate, 13,1% (locul 2 la femei, locul 3 la bărbați) și la ora actuală este a doua cauză de mortalitate prin cancer în România, după cancerul pulmonar[3].

Creșterea incidenței CCR în anumite regiuni poate fi atribuită schimbării stilului de viață prin adoptarea obiceiurilor occidentale, care includ factori precum sedentarismul, consumul de alcool, o dietă bogată în carne roșie și fumatul[7]. Unele cercetări sugerează un posibil rol în carcinogeneza cancerului de colon al factorilor care determină dezechilibre în microbiota intestinală[8,9].

În ultimele decenii s-a observat creșterea incidenței cancerelor de colon drept sau proximal, schimbare care poate fi parțial atribuită ameliorării strategiilor de diagnostic (calitatea colonoscopiei) și diferențelor biologice între cancerele din partea dreaptă și cele din partea stângă a colonului (de exemplu, leziunile serate, care sunt mai greu de detectat prin colonoscopie, sunt mai frecvente în colonul drept).

Screeningul pentru CCR reduce eficient atât rata de incidență, cât și rata de deces din cauza CCR, prin detectarea leziunilor precanceroase și tratamentul cancerelor în stadii incipiente. Deși CCR este prevenibil, în ultimii 20 de ani, ratele de incidență s-au redus doar în câteva țări[10].

Factorii de risc

Principalii factori care cresc riscul de cancer colorectal și influențează recomandările de screening sunt sindroamele ereditare asociate cu CCR (sindroamele de polipoză familială FAP, MAP, sindromul cancerului colonic ereditar non-polipozic HNPCC), istoricul familial sau personal de CCR sporadic, bolile inflamatorii intestinale și vârsta.

1. Sindroamele ereditare asociate cu CCR:
    a. Sindromul polipozei adenomatoase familiale (PAF, *en. familial adenomatous polyposis* – FAP) și variantele sale (sindromul Gardner, sindromul Turcot și polipoza familială adenomatoasă atenuată – AFAP) determină mai puțin de 1% din cancerele de colon; riscul de a face cancer de colon este de 90% până la vârsta de 45 de ani;
    b. Sindromul cancerului de colon ereditar non-polipozic (*hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC) sau sindromul Lynch; riscul de a dezvolta CCR este de circa 80%;
    c. Polipoza asociată mutației MUTYH (MAP) este un sindrom autozomal recesiv cauzat de mutații germinale bialelice în gena de reparare a exciziei bazelor, numită omologul mutYH (MUTYH). Fenotipul MAP este variabil, însă poate să se manifeste prin polipoză, de obicei cu mai puțin de 500 de adenoame; riscul de CCR este ridicat, dar variabil[11];
2. Istoricul familial de CCR – cel puțin o rudă de gradul I sau două rude de gradul II care au avut ori au CCR;
3. Istoricul personal de CCR sau polipi adenomatoși (>1 cm, viloși sau tubulo-viloși, displazie de grad înalt);
4. Bolile inflamatorii intestinale (rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn) – riscul crește cu extensia, durata, severitatea și activitatea bolii;
5. Vârsta este un factor major de risc pentru CCR sporadic. Incidența bolii începe să crească semnificativ între 40 și 50 de ani și, în continuare, în fiecare deceniu de viață ulterior. În ultimele decenii, datele din literatură sugerează că incidența CCR crește la grupul sub 50 de ani[12,13]. Ca urmare, ghidurile de practică recomandă începerea screeningului la persoanele cu risc normal la vârsta de 50 de ani, dar sugerează scăderea vârstei la 45 de ani[14].

Există un număr de factori clinici, de mediu și de stil de viață asociați cu un risc redus și/sau incert de apariție a CCR. Aceste asocieri au fost observate în mod constant în studiile observaționale, dar relația cauzală a lor nu este confirmată. Ca urmare, nu influențează recomandările de screening (Tabelul 1).

Factorii protectori

Dieta bogată în fibre, activitatea fizică și vitamina D par a fi factori asociați cu scăderea riscului de CCR[15–17]. Studiile susțin un efect protector al aspirinei și al altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) asupra dezvoltării polipilor adenomatoși și a cancerului colorectal[18].

TABELUL 1. Factorii de risc și protectori pentru CCR

Factori de risc care influențează recomandările de screening
Formele ereditare de CCR
Istoricul familial sau personal de CCR
Istoricul personal de CCR sau polipi adenomatoși
Bolile inflamatorii intestinale (RCUH, boala Crohn)
Vârsta
Alți factori de risc pentru CCR *care nu influențează recomandările de screening
Obezitatea
Diabetul zaharat și rezistența la insulină
Consumul de carne roșie/produse din carne procesate
Fumatul
Consumul de alcool
Colecistectomia
Factori protectori
Dieta bogată în fibre
Activitatea fizică
Vitamina D
Aspirina și AINS

Etiopatogenie

CCR este o boală multifactorială, în a cărei patogeneză intervin factori genetici, de mediu, și bolile inflamatorii intestinale. Mai multe tipuri de mutații pot fi implicate în patogeneza CCR: ereditare (în linia germinală), dobândite (*de novo*) sau somatice (mutații care apar spontan în celulă în cursul dezvoltării unui țesut).

Clasificarea CCR în funcție de prezența variantelor genetice:

a) CCR sporadic – apare la pacienți fără istoric familial și reprezintă aproximativ 70% din cazuri. Este frecvent la cei peste 50 de ani, cu implicarea factorilor de mediu și a dietei în etiologie. În majoritatea cazurilor există o acumulare graduală de mutații somatice.
b) Sindroamele ereditare de CCR – predispoziție moștenită pentru CCR, este întâlnit la sub 10% din pacienți. Mutațiile ereditare specifice implicate sunt cunoscute.
c) CCR familial – aproximativ 20% din cazuri. Pacienții au un istoric familial de CCR, indicând o posibilă componentă ereditară sau expunerea la factori de risc comuni în cadrul familiei, ori poate combinația ambelor[19]. Riscul de CCR este mai mic decât cel conferit de sindroamele ereditare. Mecanismele implicate în patogeneză sunt incomplet cunoscute[20].

Factorii genetici

Baza moleculară a transformării adenom-carcinom a fost descrisă de Fearon și Vogelstein în 1990[21]. Procesul implică acumularea de mutații genetice care conferă un avantaj de creștere celulelor afectate. Atât în cancerul colorectal sporadic, cât și în sindroamele ereditare de CCR, mutațiile la nivelul genei *APC* (*adenomatous poliposis coli*) au loc la început în secvența transformării maligne, iar mutațiile la nivelul genei de supresie tumorală *p53* apar tardiv.

Cele trei căi moleculare genetice descrise pentru CCR sunt:

1. Instabilitatea cromozomială asociată cu sindroamele ereditare de CCR și cancerele sporadice implică mutații timpurii ale genei *APC*. Apar modificări generalizate ale numărului de cromozomi (aneuploidie), deleții, inserții și pierderea heterozigoției (*loss of heterozygosity* - LOH).
2. Fenotipul mutator, asociat cu sindromul Lynch (HNPCC) și CCR sporadice cu instabilitate microsatelitară ridicată (*microsatellite instability-high*, MSI-H), implică mutații în linia germinală a genelor care corectează erorile apărute în replicarea ADN (*mismatch repair* - MMR)[22].
3. Fenotipul cu hipermetilare a insulei CpG (*CpG island metiylator phenotype* - CIMP) este un mecanism epigenetic, implicat în CCR sporadic, adesea cu mutații ale *BRAF V600E*[23,24].

Șase sisteme de clasificare independente au segmentat profilul molecular al cancerului colorectal în patru subtipuri moleculare consensuale (CMS) distincte, care sunt asociate cu perspective diferite asupra evoluției bolii[25,26].

- CMS1 (imun, 14%) este caracterizat de o înaltă încărcare hipermutată, instabilitate microsatelitară, dMMR și o puternică activare imună. Această categorie prezintă un prognostic favorabil.
- CMS2 (canonic, 37%) se caracterizează prin instabilitate cromozomială semnificativă, o activare marcată a semnalizării epiteliale prin intermediul căilor WNT și MYC. Perspectiva prognostică este intermediară.
- CMS3 (metabolic, 13%) este asociat cu o disfuncție evidentă epitelială și metabolică, fiind frecvent întâlnite mutații *KRAS*. Prognosticul este intermediar.
- CMS4 (mezenchimal, 23%) este asociat cu hipermetilare la nivelul CpG, activare semnificativă a factorului de creștere TGF-beta, invazie stromală și angiogeneză. Prognosticul este nefavorabil.

Aceste căi moleculare ilustrează complexitatea dezvoltării CCR și interacțiunea dintre factorii genetici și cei epigenetici.

În cursul dezvoltării adenomului apar modificări genetice care activează oncogenele specifice sau inactivează genele supresoare. Un eveniment crucial inițial este inactivarea genei supresoare a tumorilor *APC*, care stă la baza formării majorității adenoamelor sporadice și a celor asociate cu polipoza adenomatoasă familială. Ulterior, mutațiile activatoare ale oncogenei *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) contribuie la progresia tumorală. Aproximativ 30-50% dintre tumorile colorectale au o mutație la nivelul genei *KRAS*[27]. Mutațiile *KRAS* sunt prezente în mai puțin de 10% din adenoamele mai mici de 1 cm, dar în până la 58% din cele mai mari de 1 cm[28]. În absența unei mutații a *APC*, mutațiile *KRAS* duc, în general, la creșterea benignă a țesutului hiperplazic, care nu evoluează către malignitate, evidențiind importanța mutațiilor *APC* ca eveniment molecular inițial[29].

Mutațiile *BRAF*, cea mai frecventă fiind V600E, sunt prezente în 5-10% din tumori și au fost asociate cu o proliferare crescută și potențial de metastazare[30].

Mutațiile în *KRAS* și *BRAF* au fost identificate drept factori critici în patogeneza cancerului colorectal și sunt asociate cu rezistența la terapia cu anticorpi anti-receptorul factorului de creștere epidermică (EGFR). Prin urmare, testarea mutațiilor *KRAS* și *BRAF* este recomandată la toți pacienții cu CCR metastatic.

Pe lângă aceste mutații, supraexpresia proteinelor HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) poate fi întâlnită în aproximativ 2-5% din cazurile de CCR. Testarea acestor proteine este recomandată în cazul pacienților cu CCR ale căror gene *RAS* sau *BRAF* sunt normale, deoarece poate influența alegerea terapiei antitumorale.

Sindroamele ereditare asociate cu CCR (Tabelul 2)

a) Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială

Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială (FAP, Gardner, AFAP) sunt cauzate de mutații genetice ereditare inactivatoare ale genei *APC* care predispun la cancer colorectal. FAP se caracterizează prin apariția a „nenumărați“ (>100) polipi adenomatoși colonici. Testarea genetică pentru sindroamele de polipoză este recomandată pentru pacienții cu antecedente de adenoame colorectale multiple sau familiale. Aceasta include genele *APC* și *MUTYH*. Pacienții cu istoric familial de adenoame colorectale ar trebui să fie testați genetic.

b) Cancerul colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC) sau sindromul Lynch.

HNPCC sau sindromul Lynch este cea mai frecventă cauză ereditară a cancerului colorectal și se caracterizează prin mutații genetice moștenite în genele *MMR* (*DNA mismatch repair*) sau *EPCAM*. Tumorile care se dezvoltă la acești pacienți se caracterizează prin schimbări ale lungimii secvențelor repetitive de nucleotide numite microsateliți, ceea ce duce la fenomenul de instabilitate microsatelitară (MSI). Instabilitatea microsatelitară este corelată cu absența sau scăderea expresiei genelor *MLH1, MSH2, MSH6* și/sau *PMS2*. Pentru depistarea acestui sindrom, se recomandă teste imunohistochimice și genetice.

c) Sindromul Peutz-Jeghers (SPJ)

Diagnosticul SPJ implică identificarea mutațiilor specifice sau îndeplinirea unor criterii clinice, cum ar fi prezența a cel puțin două hamartoame în tractul digestiv, hiperpigmentarea cutaneo-mucoasă la nivelul buzelor, limbii, nasului, organelor genitale, degetelor sau un istoric familial de SPJ. Testarea genetică este recomandată pentru genele *STK11, BMPR1A* și *SMAD4*. În cazul în care este cunoscută existența unei variante patogenice *SMAD4*, este recomandată testarea genetică la descendenți în primele luni de viață, deoarece există riscul de asociere cu teleangiectazia hemoragică ereditară.

Polipii colorectali

Polipii colonici pot fi clasificați în cinci categorii: hiperplazici, adenomatoși, inflamatori, hamartomatoși și leziuni serate sesile, primele două tipuri reprezentând peste 95% din total. Studiile epidemiologice au arătat că un istoric personal de polipi colonici adenomatoși crește riscul de a dezvolta cancer de colon. Există două interpretări complementare ale acestei observații: adenoamele pot reflecta tendința înnăscută ori dobândită a colonului de a forma tumori sau adenoamele sunt leziuni precursoare primare ale cancerului de colon. În general, polipii colorectali nu sunt asociați cu simptome clinice, cei mai mulți fiind identificați în timpul examinărilor colonoscopice uzuale (screening). Cea mai semnificativă caracteristică clinică asociată cu anumite subtipuri de polipi este riscul lor de malignitate. Deși există mai multe modalități diferite de a clasifica polipii, abordarea bazată pe histopatologie oferă cele mai utile informații clinice. Adenoamele au fost clasificate în trei tipuri histologice, cu potențial malign crescut: tubulare, tubulo-viloase și viloase. Adenoamele se clasifică și în funcție de gradul de

TABELUL 2. Sindroamele ereditare asociate cu CCR

Sindrom	Histologia polipilor	Distribuția polipilor	Riscul de CCR	Vârsta medie la diagnosticarea CCR (ani)	Mutația genetică, transmitere	Leziuni asociate
Polipoza adenomatoasă familială	Adenom	Colon, duoden	100%	40	APC autozomal dominant	Tumori desmoide, ale sistemului nervos central, hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian
HNPCC Sindromul Lynch	Adenom	Colon	45-50%	60	MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) autozomal dominant	Cancer ovarian, endometrial, renal, pancreatic, gastric
Polipoza asociată cu *MUTYH*	Adenom	Colon, duoden	75%	50	MUTYH autozomal recesiv	Osteoame, alte cancere (urogenitale, cutanate, tiroidă), hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian
Sindromul Peutz-Jeghers	Hamartom	Intestinul subțire, colon	39%	45	STK11 autozomal dominant	Macule pigmentare brune cutaneo-mucoase predominant la nivelul buzelor, nasului, degetelor, organelor genitale; alte cancere (sân, ovar, pancreas, endometru, plămân)
Polipoza juvenilă	Hamartom, rar adenom	Intestinul subțire, colon	10-38%	34	PTEN, SMAD, BMPR1 autozomal dominant	Microcefalie, hipertelorism, malformații arterio-venoase pulmonare

După Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. 2017[31]

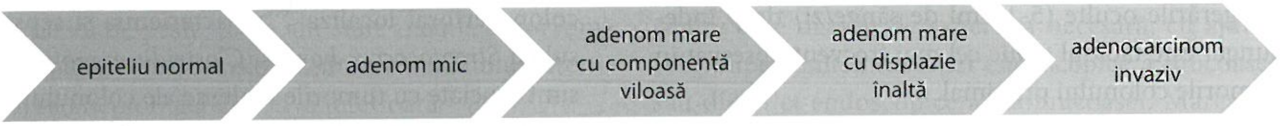

epiteliu normal
adenom mic
adenom mare cu componentă viloasă
adenom mare cu displazie înaltă
adenocarcinom invaziv

FIGURA 1. Secvența adenom-carcinom. (Adaptat după O'Brien, MJ, Winawer, SJ, Waye, JB. Colorectal polyps.1992[36])

displazie prezentă (joasă/înaltă – *low/high*). Displazia de grad înalt este sinonimă cu *carcinomul intraepitelial*, o stare intermediară în progresia de la displazia joasă la cancer. În acest stadiu nu există invazie în *lamina propria*. Sintagma *adenocarcinom in situ (Tis)* se referă la tumora care invadează *lamina propria*, dar nu penetrează musculara mucoasei. Adenocarcinomul invaziv se extinde dincolo de submucoasă.

Polipii care au fost considerați tradițional non-neoplazici îi includ pe cei de tip hiperplazic, juvenil, hamartomatos, inflamator și limfoid. Cu toate acestea, în anumite circumstanțe, și aceștia pot suferi o transformare malignă[32].

Următoarele caracteristici ale polipilor adenomatoși sunt puternic corelate cu potențialul de transformare malignă: dimensiunea >1 cm, tipul vilos, gradul înalt de displazie[33].

Îndepărtarea polipilor adenomatoși este asociată cu reducerea incidenței CCR[34].

Deși majoritatea adenoamelor sunt polipi, leziunile plate și depresive pot fi mai frecvente decât s-a recunoscut anterior și pot avea o probabilitate mare de a fi sever displazice[35].

Secvența adenom-carcinom

CCR este un model bine studiat de patogeneză moleculară a cancerului, în care epiteliul colonic normal se transformă în polip adenomatos, apoi în cancer invaziv. Epiteliul colonului constă dintr-un singur strat de celule epiteliale, care trec printr-un ciclu continuu de diferențiere, proliferare, apoptoză și eliminare. Regenerarea și reînnoirea completă a acestui epiteliu au loc aproximativ la fiecare 5 zile. La baza criptelor colonice se găsesc celule stem potențiale care se divid și se diferențiază, apoi migrează vertical în susul criptei și se angajează în diferite programe genetice, care le transformă în colonocite mature, celule secretoare de mucus sau celule neuroendocrine. Reînnoirea epiteliului necesită diviziuni celulare frecvente, cu mecanisme stricte de control al proliferării, pentru a preveni creșterea celulară anormală. Apariția displaziei, care se caracterizează prin distorsiunea țesutului, datorată proliferării celulelor anormale, poate fi rezultatul eșecului acestor mecanisme de control. Cancerul de colon progresează de la carcinomul *in situ* (cancerul limitat la mucoasă) la invazia în *muscularis propria*, ganglionii limfatici regionali și, în cele din urmă, în ganglionii limfatici la distanță. Acest tip de progresie stă la baza sistemelor de stadializare a cancerului colorectal. Răspândirea se face prin intermediul fluxului sangvin, prin invazia directă sau prin peritoneu. Sistemul de drenaj limfatic se află în paralel cu sistemul vascular; prin urmare, cancerul de colon are cea mai mare probabilitate de a da metastaze hepatice prin sistemul port. Având în vedere dublul drenaj venos al rectului, cancerul rectal poate determina metastaze pulmonare prin vena cavă inferioară și are o probabilitate mai mare de a se răspândi prin infiltrarea organelor adiacente.

Tabloul clinic

CCR evoluează mult timp asimptomatic. Simptomele/semnele bolii sunt consecința dezvoltării tumorii în lumenul intestinal și, în general, se asociază cu un stadiu mai avansat al bolii.

Boala poate fi diagnosticată în trei moduri:

- investigarea pacienților care prezintă simptome/semne sugestive (70-90% dintre pacienți)[37,38];
- screeningul la persoanele asimptomatice din grupele de risc;
- investigarea pacienților care se prezintă de urgență cu manifestări clinice ale unor complicații (ocluzie intestinală, perforație, fistule în organele învecinate sau, mai rar, hemoragie digestivă inferioară acută).

Manifestările clinice asociate CCR pot fi cauzate de dezvoltarea locală a tumorii, invazia locală sau metastazele la distanță. În stadiile precoce, boala este frecvent asimptomatică.

Simptomele/semnele determinate de dezvoltarea locală a tumorii

Sunt reprezentate de modificările tranzitului intestinal, hemoragia digestivă inferioară (rectoragie/hematochezie), anemia feriprivă de cauză neprecizată, durerea abdominală sau rectală.

Modificările tranzitului intestinal, constipația sau alternanța constipație-diaree sunt însoțite de senzația de distensie abdominală, durere (cu caracter colicativ, într-o zonă limitată și însoțită de zgomote hidro-aerice – sindromul König), greață și vărsături și sunt mai frecvente în tumorile colonului stâng.

Hemoragia digestivă inferioară este mai frecventă în tumorile distale. Anemia feriprivă determinată de sângerările oculte (5-10 ml de sânge/zi) timp îndelungat este tabloul clinic cel mai frecvent observat în tumorile colonului proximal.

Anemia feriprivă de cauză neprecizată este o modalitate relativ frecventă de prezentare (10-25% din cazuri)[38].

Durerea abdominală poate fi întâlnită în tumorile cu orice localizare, fiind consecința obstrucției parțiale a lumenului intestinal, diseminărilor peritoneale sau perforației intestinale.

Cancerul rectal se manifestă prin tenesme, dureri rectale însoțite uneori de diminuarea calibrului scaunelor.

Simptomele/semnele determinate de invazia locală și/sau de metastazele la distanță

Simptomele determinate de invazia locală sunt reprezentate de durere și simptome specifice organului invadat. Invazia locală este mai frecventă în cancerul de cec, sigmoidian (invazia în intestinul subțire imitând uneori diverticulita, cea din urmă mai frecventă în cancerul sigmoidian) și rectal. Invazia locală în cancerul de rect determină tenesme vezicale și pneumaturie în cazul invaziei vezicii urinare, și pierderea de materii fecale pe cale vaginală în fistulele recto-vaginale.

Circa 20% dintre pacienți se prezintă cu simptome și semne legate de stadiul metastatic al bolii[39].

CCR diseminează pe cale limfatică, hematogenă (prin sistemul venos port), prin contiguitate și transperitoneal. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul ganglionilor limfatici, ficatului, plămânilor și peritoneului. Nu sunt excluse și alte situri de metastazare, dar metastazele cerebrale sunt rare. Tabloul clinic al CCR avansat, metastatic poate include icter, hepatomegalie tumorală, durere în hipocondrul drept (metastaze hepatice), adenopatie supraclaviculară sau noduli periombilicali. Din cauza particularităților drenajului venos (venele rectală mijlocie și inferioară drenează în vena cavă inferioară), cancerul de rect distal diseminează inițial la nivelul plămânilor; metastazele pulmonare sunt de cele mai multe ori asimptomatice, dispneea și tusea sunt rare.

Există o varietate de prezentări atipice ale CCR. Acestea includ următoarele:

- Invazia locală cu perforație controlată, care determină formarea unei fistule maligne în organele adiacente, cum ar fi vezica urinară și vaginul (cancerul rectal), ori intestinul subțire (cancerul de cec sau sigmoidian);
- Febra de origine necunoscută: abcesele intraabdominale, retroperitoneale, în peretele abdominal sau intrahepatic, din cauza unui cancer de colon perforat localizat[40,41]; bacteriemia și sepsisul cu *Streptococcus bovis* și *Clostridium septicum* sunt asociate cu tumorile maligne ale colonului la 10-25% din pacienți[42];
- Descoperirea întâmplătoare a metastazelor hepatice și/sau pulmonare, în timpul examinărilor imagistice (ecografia abdominală sau CT), pentru evaluarea altor simptome (manifestări dispeptice, urinare, dispnee).

Formele clinice în raport cu localizarea tumorii

Cancerul de colon localizat la colonul proximal (cec, ascendent) se dezvoltă într-un segment intestinal cu calibru mai mare. Ca urmare, ocluzia intestinală este rară, tumora atinge dimensiuni mari în momentul diagnosticării și tabloul clinic la momentul prezentării este dominat de semne generale determinate de anemia hipocromă microcitară, secundară hemoragiilor oculte (astenie, fatigabilitate, accentuarea fenomenelor de insuficiență cardiacă - dispnee, sau ale cardiopatiei ischemice - manifestări anginoase) sau cașexia tumorală (scădere neintenționată în greutate). Hematochezia și melena sunt rare.

Cancerul de colon localizat la colonul distal (descendent, sigmoid) se dezvoltă într-un segment intestinal cu calibru mai redus și are, adeseori, dezvoltare circumferențială. Tabloul clinic va fi dominat de manifestări obstructive: dureri abdominale colicative cu zgomote hidro-aerice (sindromul König), constipație sau scaune fragmentate. Rectoragiile cu sânge roșu, amestecat cu scaunul sau pe suprafața acestuia, sunt frecvent întâlnite.

Cancerul rectal evoluează cu constipație, falsă diaree, rectoragii, tenesme rectale, la care se pot adăuga simptome și semne ale invaziei locale: durere perineală sau sacrată, tenesme vezicale, pneumaturie, hematurie, fistule recto-vaginale.

Examenul obiectiv al pacienților cu CCR incipient este normal sau cu semne generale nespecifice (scădere neintenționată în greutate). În CCR avansat pot fi prezente oricare dintre următoarele semne: paloare determinată de anemie, sensibilitate la palparea abdominală, mase tumorale abdominale palpabile, semne ale bolii metastatice (hepatomegalie, ascită, adenopatie supraclaviculară stângă, sau noduli tumorali periombilicali). Examenul rectal poate evidenția sângerare, adenopatii pe fața anterioară a rectului (semnul Blumer).

Simptomele și semnele CCR apar relativ tardiv în istoria naturală a bolii și, în plus, pot fi frecvent atribuite unor afecțiuni benigne (sindromul de intestin iritabil, boala hemoroidală, diverticuloza colonică). Manifestările clinice sugestive pentru care diagnosticul CCR trebuie luat în considerare la persoanele în vârstă de peste 40 de ani sunt anemia hipocromă microcitară, tulburările recente ale tranzitului intestinal sau hemoragia digestivă inferioară.

Diagnostic

Diagnosticul CCR cuprinde examinări paraclinice destinate diagnosticului tumorii primare, stadializării bolii și în vederea stabilirii strategiei terapeutice.

Diagnosticul tumorii primare

Deoarece CCR în stadiile inițiale este de obicei asimptomatic, screeningul joacă un rol important în detectarea leziunilor precanceroase (polipii adenomatoși) și în diagnosticarea leziunilor canceroase în stadii incipiente. Scăderea incidenței cancerului colorectal și a ratei de deces în decursul ultimelor decade sunt, în mare măsură, consecința adoptării pe scară largă a screeningului și supravegherii pacienților cu risc[39].

Suspiciunea diagnostică de cancer colorectal impune examinarea rectală și colonoscopia cu prelevare de biopsie din orice leziune suspectă. După confirmarea histopatologică a diagnosticului urmează stadializarea bolii și evaluarea comorbidităților și a statusului biologic al pacientului.

Colonoscopia

Colonoscopia este investigația de primă intenție și metoda diagnostică cea mai fiabilă pentru CCR. Permite localizarea leziunii (leziunilor, în cazul cancerelor sincrone), biopsia și îndepărtarea polipilor prin polipectomie. Între 2-6% din CCR scapă diagnosticului colonoscopic (în special la nivelul colonului drept)[43,44].

Aspectul endoscopic al CCR depinde de stadiul tumoral.

- CCR precoce poate avea aspect polipoid (pedunculat sau sesil), non-polipoid non-excavat (ușor ridicat, plat, ușor deprimat) sau non-polipoid ulcerat.
- CCR avansat se vizualizează sub forma unei formațiuni endoluminale care se dezvoltă din mucoasă, cu aspect exofitic sau polipoid, care uneori sângerează spontan sau la atingere, cu zone necrozate ori ulcerate. Puține leziuni sunt non-polipoide, plate sau deprimate[45].
- Cancerele care se dezvoltă din adenomatozele non-polipoide (plate) pot fi mai dificil de vizualizat prin colonoscopie decât leziunile polipoide.

Din leziunile evidențiate endoscopic se recoltează biopsii pentru diagnosticul histopatologic. Unele leziuni pot fi complet eliminate endoscopic, în centre care dispun de expertiza necesară, cu ajutorul polipectomiei, rezecției endoscopice a mucoasei sau disecției endoscopice a submucoasei. Marcarea cu tatuaje a locului rezecției este importantă pentru localizarea ulterioară, în cazul găsirii unei neoplazii invazive la examenul histopatologic, care conduce la necesitatea intervenției chirurgicale.

În cazul stenozelor maligne cu ocluzie intestinală, care împiedică realizarea colonoscopiei complete înainte de operație, se recomandă repetarea colonoscopiei cât mai precoce în primele 6 luni postoperator, pentru excluderea unor leziuni sincrone în colonul restant.

Atunci când colonoscopia este incompletă, chiar și în absența unei obstrucții, se va încerca vizualizarea întregului colon prin alte metode: colonografia CT sau capsula video endoscopică.

Rectosigmoidoscopia flexibilă

Având în vedere creșterea treptată a frecvenței CCR proximal și frecvența ridicată a CCR sincrone, rectosigmoidoscopia flexibilă (urmată eventual de o irigografie cu dublu contrast) nu mai este considerată o metodă de diagnostic adecvată pentru un pacient suspect de a avea CCR. Chiar și cazurile la care se evidențiază o formațiune tumorală la tușeul rectal vor necesita ulterior colonoscopie totală, pentru excluderea unei neoplazii sincrone.

Colonografia cu tomografie computerizată (colonografia CT)

Colonografia CT (numită și colonoscopie virtuală) folosește o scanare CT spiralată sau elicoidală convențională și software de postprocesare, pentru a genera imagini endoluminale care îi permit operatorului să navigheze în orice direcție aleasă prin colon. Necesită o pregătire mecanică a intestinului similară celei pentru colonoscopie, deoarece fecalele pot simula polipii. Colonografia CT a fost evaluată la pacienții cu colonoscopie incompletă și ca investigație diagnostică inițială la pacienții cu simptome sugestive de CCR. Rata de colonoscopii diagnostice incomplete la pacienții simptomatici este de aproximativ 11-12%, cauzele fiind diverse: tumori care obstruează parțial sau complet lumenul, colonul tortuos, pregătirea deficitară și intoleranța pacientului față de examinare[46]. În această situație, colonografia CT este utilă pentru detectarea CCR, dar există o rată de supradiagnosticare (materii fecale în caz de pregătire necorespunzătoare), și nu se pot face biopsii sau îndepărta polipi[47,48]. Pentru pacienții simptomatici, colonografia CT ar trebui să fie limitată la pacienții cu tranzit prezent, capabili să tolereze pregătirea orală[49,50]. Pentru pacienții cu sindroame ocluzive, scanarea CT abdominală cu protocol gastrointestinal este o alternativă bună la colonografia CT. Colonografia CT este preferată, în detrimentul clismei cu bariu, atunci când accesul la colonoscopie este limitat.

Videocapsula (Pill CAM COLON 2)

Este aprobată pentru utilizare la pacienții cu colonoscopii incomplete, care nu prezintă manifestări obstructive. Folosirea pentru screening este controversată încă.

Explorările pentru stadializare

După ce diagnosticul de CCR a fost stabilit, este necesar bilanțul imagistic pentru evaluarea extensiei loco-regionale și la distanță, elemente esențiale pentru selecția algoritmului terapeutic.

Tomografia computerizată toraco-abdomino-pelviană (CT-TAP)

CT-TAP se efectuează pentru detectarea și evaluarea extensiei tumorale loco-regionale, a adenopatiilor, metastazelor pulmonare, hepatice și peritoneale. Sensibilitatea CT pentru detectarea ganglionilor limfatici maligni este mai mare pentru cancerul rectal decât pentru cel de colon. Metastazele pulmonare sunt ușor detectate, problema majoră este cea a leziunilor nedeterminate: 10-30% sunt noduli nespecifici care ar necesita o investigație suplimentară preoperatorie, dar sunt rareori maligni (7-20% dintre ei)[51]. Pentru metastazele hepatice, sensibilitatea CT este de 85-87%. Examinarea CT nu este o investigație diagnostică fiabilă pentru implanturile peritoneale cu volum mic, iar pentru examinarea pelvisului are o acuratețe inferioară imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM)[52,53].

Imagistica prin rezonanță magnetică

IRM hepatică este folosită pentru evaluarea metastazelor hepatice, iar examenul IRM al pelvisului este cea mai bună metodă pentru evaluarea preoperatorie a extensiei locale în cancerul de rect.

Tomografia prin emisie de pozitroni (PET-CT)

Examinarea nu este folosită pentru stadializarea preoperatorie CCR. Ea are valoare doar în supravegherea postterapeutică a pacienților, prin detectarea bolii oculte și a situsului de recurență, la pacienții cu nivel crescut al antigenului carcinoembrionar (CEA) și imagistică neconcludentă[54].

Particularitățile stadializării cancerul rectal

Stadializarea preoperatorie a cancerului rectal are particularități legate de relația anatomică cu sfincterul rectal, organele din jur și algoritmul terapeutic: tratamentul chimioterapic neoadjuvant și radioterapia preoperatorie aduc beneficii semnificative, în cazuri selectate.

Ultrasonografia transrectală se folosește pentru tumorile situate până la 14 cm de orificiul anal. Este cea mai precisă metodă pentru determinarea adâncimii penetrării în peretele rectal și poate evidenția metastazele în ganglionii limfatici regionali.

IRM permite evaluarea invaziei peretelui rectal, a extensiei transmurale, a invaziei vasculare și evaluarea metastazelor ganglionare locale.

CT pelviană cu substanță de contrast are acuratețe diagnostică inferioară celor două metode menționate și se recomandă a fi folosită doar în absența acestora.

Evaluarea metastazelor la distanță se face ca și în cazul tumorilor colonice[55].

Analizele de laborator

Examinările de laborator în CCR sunt efectuate cu scopul de a evalua starea pacienților înaintea procedurilor diagnostice și terapeutice și pentru a estima masa tumorală. Acestea includ hemograma completă, coagularea, evaluarea funcției renale și hepatice, albumina serică.

Markerii tumorali asociați cu CCR sunt antigenul carcinoembrionar (CEA) și antigenul carbohidrat 19-9 (CA 19-9). Acești markeri au o capacitate diagnostică redusă de a detecta CCR primar, din cauza suprapunerii semnificative cu boli benigne și a sensibilității scăzute pentru stadiile incipiente ale bolii[56]. CEA poate avea valori crescute în gastrite, boala ulceroasă, diverticulită, boli hepatice, boala pulmonară obstructivă cronică, diabet zaharat și stări inflamatorii acute sau cronice. În plus, nivelurile de CEA sunt semnificativ mai mari la fumători. Ca urmare, CEA și CA 19-9 nu trebuie utilizate ca teste de screening sau diagnostic pentru CCR.

Nivelul de bază al CEA ar trebui obținut preoperator, deoarece are valoare prognostică, valorile peste >5 ng/ml fiind asociate cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu cancer colorectal rezecabil. În plus, nivelurile foarte ridicate ale CEA pot indica o boală mai avansată și, eventual, diseminată[57,58].

Testele moleculare

Tratamentul cancerului colorectal metastatic este tot mai mult ghidat de testarea moleculară a tumorii[59]. Testarea se face din mostre de țesut fixat în formalină și inclus în parafină, din tumora primară sau din metastaze. Principalele recomandări sunt următoarele:

- Testarea mutațiilor RAS în țesutul carcinomului colorectal trebuie efectuată la pacienții care sunt luați în considerare pentru terapia anti-EGFR; analiza trebuie să includă codonii 12, 13 ai exonului 2 pentru *KRAS* și *NRAS*; 59, 61 ai exonului 3; și 117 și 146 ai exonului 4 („*RAS* extins");

- Analiza mutațiilor *BRAF* V600E în asociere cu testarea sistemului de reparare a erorilor de replicare ADN (dMMR)/instabilitatea microsatelitară (MSI), pentru stratificarea prognostică;
- Testarea dMMR/MSI trebuie efectuată în toate cazurile de cancer colorectal, pentru stratificarea prognostică și identificarea pacienților cu cancer colorectal ereditar non-polipozic.

Morfopatologie

Marea majoritate a cancerelor CCR sunt carcinoame, dintre care peste 90% adenocarcinoame. Ca urmare, sintagma CCR se referă la această variantă histologică. Alte tipuri histologice sunt tumori neuroendocrine, tumori mezenchimale și limfoame.

Aspecte macroscopice

Tumorile în colonul proximal apar macroscopic de obicei sub formă de mase polipoide, iar cele din colonul distal sunt mai frecvent leziuni circumferențiale, producând o imagine de „cotor de măr". Lumenul intestinului devine îngust, cauzând constipație, diaree sau ocluzie intestinală. Prezența ocluziei intestinale sau a perforației peretelui intestinal agravează prognosticul. Cu toate diferențele în aspectul lor macroscopic, cancerele colonului drept și cele ale colonului stâng sunt similare microscopic și par să aibă un prognostic similar atunci când se prezintă ca boală loco-regională. În cazul bolii metastatice, unele date sugerează un prognostic mai prost pentru pacienții cu tumoră primară în colonul drept.

O formă particulară din punct de vedere macroscopic sunt carcinoamele colorectale plate, a căror înălțime reprezintă mai puțin de 50% din suprafață.

Tumorile neuroendocrine se prezintă macroscopic ca formațiuni submucosale, localizate mai frecvent la nivelul colonului drept și rectului.

Cancerele colorectale sincrone, definite ca două sau mai multe tumori primare distincte, diagnosticate în același timp (sau la interval mai mic de 6 luni) și care nu sunt datorate extensiei directe sau metastazelor, apar la 3-5% dintre pacienții cu CCR. Cancerele sincrone au același prognostic ca și un cancer solitar, atunci când se compară cel mai înalt stadiu al bolii la prezentare[60].

Cancerele colorectale metacrone se referă la cazurile în care apar două sau mai multe tumori primare la nivelul colonului sau rectului, diagnosticate la momente diferite în timp. Aceste tumori primare nu sunt metastaze ale unei tumori inițiale și nu sunt legate direct una de cealaltă. Diagnosticul și tratamentul cancerului colorectal metacron pot implica strategii diferite pentru fiecare tumoră, deoarece acestea sunt considerate tumori primare separate. Tumorile primare metacrone apar în până la 3% din cazuri în decurs de 5 ani după intervenția chirurgicală, iar incidența crește până la 9% după mai multe decenii, justificând supravegherea pe termen lung a pacienților diagnosticați cu cancer de colon[61].

Aspecte microscopice

Aspectele microscopice ale CCR sunt foarte variate. Unele dintre aceste variante morfologice au semnificație prognostică. De exemplu, tumorile producătoare de mucină în exces, adenocarcinomul mucinos și în special carcinomul cu celule cu aspect de „inel cu pecete" se asociază cu un prognostic prost, în timp ce subtipul de adenocarcinom medular are un prognostic relativ favorabil.

Gradul histologic de diferențiere a tumorii este un parametru prognostic important. Tumorile bine și moderat diferențiate au un prognostic mai bun, comparativ cu cele slab diferențiate sau nediferențiate.

Clasificarea și stadializarea CCR sunt prezentate în Tabelele 3, 4, 5.

Clasificarea TNM a cancerului colorectal

Vezi Tabelul 4.

Stadializarea TNM a cancerului colorectal

Vezi Tabelul 5.

Diagnosticul diferențial

Semnele și simptomele asociate CCR sunt nespecifice. Diagnosticul diferențial la acești pacienți care

TABELUL 3. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a carcinoamelor colorectale

Adenocarcinom • Adenocarcinom de tip cribriform • Carcinom medular • Carcinom micropapilar • Adenocarcinom mucinos (coloid) (>50% structură mucinoasă) • Adenocarcinom serat
Carcinom cu celule tip „inel de pecete" (>50% celule tip „inel cu pecete")
Carcinom adenoscuamos
Carcinom cu celule fusiforme
Carcinom cu celule scuamoase (epidermoid)
Carcinom nediferențiat

După Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. 2021, 2022 [62,63].

TABELUL 4. **Clasificarea TNM a cancerului colorectal**

Tumora primară (T)	
Categoria T	**Criterii T**
Tx	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Tumora primară neevidențiată
Tis	Carcinom *in situ* (intramucosal – invadarea *lamina propria* fără interesarea muscularei mucoasei)
T1	Tumora invadează submucoasa
T2	Tumora invadează *muscularis propria*
T3	Tumora depășește *muscularis propria* și invadează subseroasa sau țesuturile pericolorectale
T4	Tumora invadează peritoneul visceral sau organele/structurile adiacente
T4a	Tumora invadează/perforează peritoneul visceral (nu va fi folosit pentru segmentele retroperitoneale ale colonului și rectului)
T4b	Tumora invadează direct alte organe sau structuri
Ganglionii limfatici regionali (N)	
Categoria N	**Criterii N**
Nx	Ganglionii regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze la nivelul ganglionilor regionali
N1	Metastaze prezente în 1 până la 3 ganglioni regionali
N1a	Metastaze în 1 ganglion regional
N1b	Metastaze în 2-3 ganglioni regionali
N1c	Ganglionii regionali nu sunt pozitivi pentru metastaze dar există țesut tumoral în subseroasă, mezenter sau țesuturi pericolorectale neperitonealizate
N2	Metastaze prezente în 4 sau mai mulți ganglioni regionali
N2a	Metastaze în 4-6 ganglioni regionali
N2b	Metastaze în 7 sau mai mulți ganglioni regionali
Metastaze la distanță (M)	
Categoria M	**Criterii M**
M0	Fără metastaze la distanță (prin imagistică)
M1	Metastaze la distanță prezente
M1a	Metastaze limitate la un organ, fără metastaze peritoneale
M1b	Metastaze la două sau mai multe organe, fără metastaze peritoneale
M1c	Metastaze peritoneale identificate solitar sau împreună cu metastaze la alte organe

TABELUL 5. **Stadializarea TNM a cancerului colorectal**

	T	**N**	**M**
Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1 T2	N0	M0
Stadiul II			
A	T3	N0	M0
B	T4a		
C	T4b		
Stadiul III			
A	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	
	T3-T4a	N1/N1c	
B	T2-T3	N2a	
	T1-T2	N2b	
	T4a	N2a	
C	T3-T4a	N2b	
	T4b	N1-N2	
Stadiul IV	orice T	orice N	
A			M1a
B			M1b
C			M1c

După Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual, Chicago 2017.[64]

se prezintă cu dureri abdominale și hemoragie digestivă inferioară, mase tumorale palpabile sau sindrom obstructiv cuprinde numeroase afecțiuni benigne sau maligne (Tabelul 6). Diagnosticul diferențial al unei formațiuni observate la investigarea imagistică sau endoscopică a colonului necesită biopsie și evaluare histologică.

Tratament

Tratamentul CCR include chirurgia, ablația locală a metastazelor, chimioterapia, radioterapia și terapiile biologice țintite. Terapia este adaptată stadiului bolii (Tabelul 7) și se face în echipă multidisciplinară, care cuprinde medici de specialitate oncologie medicală, radioterapie, chirurgie. Medicii interniști și gastroenterologi trebuie să aibă cunoștințele necesare pentru îndrumarea pacientului după diagnosticul inițial, precum și urmărirea și supravegherea bolii. Consilierea și suportul psihologic sunt importante pentru asigurarea confortului și complianței pacientului.

TABELUL 6. Diagnosticul diferențial al CCR

Hemoragie digestivă inferioară
• Diverticuli • Boli inflamatorii intestinale (rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn) • Hemoroizi • Tumori benigne (adenom, schwannom, lipom etc.) • Endometrioză • Colita ischemică
Leziuni obstructive și/sau mase tumorale palpabile
• Diverticulită • Tumori benigne (polipi, lipom, schwannom etc.) • Tumori maligne (limfom intestinal, tumori carcinoide, tumori gastrointestinale stromale – GIST), metastaze colonice ale altor cancere (ovar, mamar, prostată, stomac, melanom), sarcom Kaposi • Mase tumorale inflamatorii (boala Crohn, rectocolită ulcerohemoragică, tuberculoză intestinală, infecții fungice) • Infecții și parazitoze (aspergiloză, nematode, amoebiază)

Tratamentul endoscopic

Rezecția endoscopică se face prin polipectomie, rezecția endoscopică a mucoasei sau disecția endoscopică a submucoasei. Este rezervată tumorilor stadiul 0 (Tis, N0, M0), cu excepția polipilor mari, inaccesibili endoscopic, și unor tumori T1 (afectare submucosală), care îndeplinesc criteriile de siguranță[65,66].

Tratamentul chirurgical

Chirurgia este singurul tratament curativ pentru cancerul de colon localizat (stadiile I-III) și oferă singura opțiune potențial curativă pentru pacienții diagnosticați în stadiul IV, cu boală metastatică limitată: metastaze hepatice, pulmonare, cerebrale. Principiile generale pentru toate intervențiile chirurgicale includ îndepărtarea tumorii primare cu margini de rezecție adecvate, inclusiv a zonelor de drenaj limfatic. Restabilirea continuității intestinale prin anastomoză primară este posibilă în majoritatea cazurilor. Uneori, la cazurile care se prezintă cu peritonită și/sau ocluzie intestinală este necesară o colostomie sau ileostomie temporară.

Criteriile de eligibilitate pentru tratament sunt riscul operator și anestezic acceptabil (după evaluarea stării generale și a comorbidităților) și rezecabilitatea, în funcție de gradul extensiei locale și la distanță, toate cazurile în stadiul M0, cu excepția invaziei locale avansate, și în stadiul M1 oligometastatice rezecabile (metastaze hepatice sau pulmonare).

Pentru tumorile localizate la nivelul cecului și al colonului drept este indicată hemicolectomia dreaptă. În cazul tumorilor din colonul transvers proximal sau mijlociu, se poate efectua o hemicolectomie dreaptă extinsă.

Pentru tumorile colonice situate la flexura splenică și în colonul stâng este indicată hemicolectomia stângă. Tumorile sigmoidiene sunt îndepărtate prin sigmoidectomie[67,68].

TABELUL 7. Opțiunile terapeutice pentru CCR

Stadiul TNM	Tratament
Stadiul 0	Rezecție endoscopică Chirurgie
Stadiul I	Chirurgie
Stadiul II	Chirurgie Chimioterapie adjuvantă (în curs de evaluare, la cei cu factori de risc*)
Stadiul III	Chirurgie Chimioterapie adjuvantă
Stadiul IV/ CCR recurent	Chirurgie Terapie sistemică (terapie biologică țintită, chimioterapie) Imunoterapie
Stadiul IV boală oligometastatică**	Chirurgie Ablație locală (ablație prin radiofrecvență, crioterapie, radioterapie stereotactică, chimio-/radioembolizare, chimioterapie intraarterială) Chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă

*<12 ganglioni analizați, tumoră pT4, tumoră slab diferențiată/nediferențiată, obstrucție/perforație, invazie limfo-vasculară sau perineurală

**1-5 metastaze, cel mult două situri metastatice, abordabile prin terapii locale, tumora primară controlată

Colectomia totală cu anastomoză ileo-rectală este indicată la cei cu polipoză adenomatoasă familială (inclusiv colectomie profilactică la începutul celui de-al treilea deceniu de viață) și poate fi necesară pentru pacienții cu sindrom de cancer colorectal non-polipozic ereditar (HNPCC), cancere sincrone sau metacrone în segmente separate ale colonului.

Chirurgia laparoscopică a revoluționat abordarea chirurgicală a rezecțiilor colice pentru cancer. Nu sunt diferențe semnificative între colectomia deschisă și cea laparoscopică în ceea ce privește complicațiile intraoperatorii sau postoperatorii, ratele de mortalitate perioperatorie, reinternarea, ratele de reoperare sau rata recurenței la nivelul plăgii chirurgicale. Rezultatele oncologice (supraviețuirea, recurența bolii, numărul de ganglioni limfatici recoltați) sunt comparabile[69-71].

Rezecția chirurgicală a metastazelor hepatice a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea pe termen lung, cu o morbiditate postoperatorie acceptabilă.

Chimioterapia adjuvantă

Chimioterapia adjuvantă este indicată pacienților cu CCR în stadiile III-IV. Valoarea potențială a chimioterapiei adjuvante pentru pacienții cu cancer de colon în stadiul II este controversată[72].

Principalele medicamente citostatice folosite sunt 5-fluorouracilul (5-FU), capecitabina (CAP),

TABELUL 8. Regimurile terapeutice folosite în tratamentul CCR

Denumirea regimului terapeutic	Combinația de medicamente
CAPOX	Capecitabină + oxaliplatină
FOLFOX-4 FOLFOX-6	LV/5-FU + oxaliplatină
FOLFIRI	LV/5-FU + irinotecan
FOLFOXIRI	LV/5-FU + oxaliplatină + irinotecan
FUFOX	LV/5-FU + oxaliplatină
FUOX	5-FU + oxaliplatină

oxaliplatina (OX) și irinotecanul (IRI), în diferite combinații, doze și ritmuri de administrare (Tabelul 8). Acidul folinic (leucovorina - LV) este un medicament cu rol imunomodulator utilizat pentru diminuarea toxicității antagoniștilor chimioterapici de acid folic în asociere cu 5-fluorouracilul. Combinația trifluridină/tipiracil este o nouă combinație citostatică din categoria fluoropirimidinelor orale folosită în terapia CCR metastatic.

Radioterapia adjuvantă

Terapia multimodală, combinația dintre chimioterapie și radioterapie, are un rol important în tratamentul pacienților cu cancer de rect. Pentru pacienții cu cancer de colon (tumori situate deasupra reflexiei peritoneale) rolul radioterapiei adjuvante nu este bine definit, fiind folosită doar pentru anumite subgrupe de pacienți cu cancer de colon cu risc crescut (de exemplu: T4, localizare a tumorii în situri imobile, perforație locală, obstrucție și boală reziduală post-rezecție)[73-75].

Terapia biologică țintită

Terapia țintită cu agenți biologici, bazată pe caracteristicile moleculare ale tumorii, a devenit o parte standard a tratamentului pentru cancerul de colon metastatic[76].

Agenții biologici utilizați includ anticorpi monoclonali împotriva factorului de creștere endotelial (VEGF) și a receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR), un inhibitor de multikinază și o proteină de fuziune recombinată care se atașează de VEGF (Tabelul 9).

Detectarea instabilității microsatelitare (MSI) a devenit importantă pentru tratamentul CCR metastatic. Tumorile cu MSI înaltă au tendința de a răspunde favorabil la terapia biologică cu inhibitori ai punctelor de control imun (pembrolizumab, nivolumab). Aceste tumori au, în mod tipic, o expresie ridicată a proteinelor de puncte de control, inclusiv a proteinei de moarte programată 1 (PD-1) și a ligandului de moarte programată 1 (PD-L1), care interferează cu răspunsul imun mediat celular al organismului la tumori. Dezactivând aceste proteine, inhibitorii de puncte de control permit celulelor T să distrugă celulele tumorale[77].

TABELUL 9. Agenții biologici utilizați în tratamentul CCR

Bevacizumab	Anticorp monoclonal anti-VEGF
Cetuximab Panitumumab	Anticorpi monoclonali anti -EGFR
Regorafenib	Inhibitor de multikinază
Aflibercept	Proteină de fuziune recombinată care se atașează de VEGF

Tratamentul CCR metastatic

Aproximativ 20-25% dintre CCR nou-diagnosticate sunt metastatice la momentul prezentării (metastaze sincrone). Altele pot dezvolta boală metastatică după tratamentul potențial curativ al bolii localizate. Cele mai comune situri metastatice sunt ficatul, plămânii, ganglionii limfatici și peritoneul. Cele mai frecvente metastaze sunt cele hepatice (circa 50% dintre pacienții cu CCR vor fi diagnosticați cu metastaze hepatice inițial sau la momentul recurenței bolii). Alte metastaze sunt cele cerebrale, osoase și ovariene[74,78].

CCR cu metastaze rezecabile

Rezecția chirurgicală a metastazelor CCR rezecabile (cu margini de rezecție negative) este un tratament potențial curativ, cu rate raportate de supraviețuire la 5 ani de 20-45%. Criteriile pentru rezecabilitate sunt tehnice (număr, dimensiune, organ restant suficient, experiența echipei multidisciplinare) și oncologice (prognosticul, statusul mutațional RAS, BRAF sau dMMR/MSI).

Metodele de ablație locală pot fi folosite pentru a completa intervenția chirurgicală sau ca alternativă la rezecția chirurgicală, în cazul în care aceasta nu este fezabilă. Acestea sunt metode termice: ablația prin radiofrecvență, crioterapia și non-termice: radioterapia stereotaxică, chemo-/radioembolizarea și chimioterapia intraarterială. Ablația cu radiofrecvență este o tehnică sigură, folosită mai ales pentru metastazele hepatice (2% morbiditate majoră și mortalitate <1%) care poate asigura controlul pe termen lung al metastazelor, limitată însă de dimensiunea tumorii, relația cu structurile anatomice importante (ducte biliare, vase, capsula hepatică)[76,79,80]. Crioterapia este grevată de o morbiditate semnificativă. Radioterapia stereotactică sincronizată cu respirația este folosită pentru tratamentul metastazelor hepatice și pulmonare, iar chemo-/radioembolizarea și chimioterapia intraarterială, pentru terapia metastazelor hepatice (Tabelul 10)[76].

Terapia sistemică este indicată la pacienții cu CCR cu metastaze potențial rezecabile cu factori de prognostic negativi și la cei cu metastaze considerate inițial nerezecabile, la care rezecția poate fi posibilă

TABELUL 10. Tratamentul CCR cu metastaze rezecabile

Metastaze hepatice	Rezecția chirurgicală
	Ablația termică Ablația prin radiofrecvență Crioablația
	Ablația non-termică Radioterapia stereotactică Chemo-/radioembolizarea Chimioterapia intraarterială
	Terapia sistemică (chimioterapie, terapie biologică țintită)
Metastaze pulmonare	Rezecția chirurgicală
	Ablația prin radiofrecvență
	Terapia sistemică (chimioterapie, terapie biologică țintită)
Carcinomatoza peritoneală	Rezecția chirurgicală (condiții bine definite, centre de excelență)
	Chimioterapia intraperitoneală asociată cu hipertermie (HIPEC)
	Chimioterapia sistemică
Metastaze cerebrale	Rezecția chirurgicală
	Radioterapie stereotactică
Metastaze ovariene	Rezecția chirurgicală
	Chimioterapia (eficiență redusă)

după un răspuns semnificativ la terapia sistemică. Sunt folosite chimioterapia perioperatorie de tip FOLFOX/CAPOX (3 luni înainte și 3 luni postoperator), FOLFOXIRI-bevacizumab și anticorpii monoclonali anti-EGFR[76,81].

CCR cu metastaze non-rezecabile

La un număr considerabil de pacienți cu CCR metastatic rezecția chirurgicală a metastazelor nu este posibilă, fie din cauza terenului biologic cu risc operator și anestezic semnificativ, fie a extensiei tumorale avansate (de exemplu, metastaze hepatice și pulmonare multiple, diseminări miliare) sau a localizării în situri neabordabile (de exemplu, metastaze osoase).

Decizia terapeutică se va lua în echipa multidisciplinară, luând în considerare caracteristicile pacientului (vârsta, starea biologică, indicele de performanță ECOG, comorbiditățile, factorii socioeconomici), histologia și biologia moleculară a tumorii (statusul RAS, BRAF V600E și dMMR/MSI), scopul tratamentului și problemele legate de tratament (toxicitate, calitatea vieții etc.)[82].

Opțiunile terapeutice sunt multiple și includ tri-chimioterapia FOLFOXIRI (la pacienții cu indice de performanță 0-1, dar cu un plus de toxicitate), bi-chimioterapia de tip FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX, CAPIRI și monoterapia cu capecitabină, oxaliplatină sau irinotecan. La chimioterapie se poate asocia terapia moleculară: agenți anti-angiogenici (bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, regorafenib) anticorpi anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) și inhibitori ai punctelor de control imun (pembrolizumab, nivolumab). La acestea se adaugă noua combinație citostatică, din categoria fluoropirimidinelor orale, trifluridină/tipiracil[81].

Pacienții fragili nu vor tolera terapiile combinate cu efecte secundare potențiale multiple. Pentru acești pacienți, principalul obiectiv al tratamentului este menținerea calității vieții și ameliorarea simptomelor. Acești pacienți ar putea primi, în schimb, terapii cu toxicitate mai redusă, cum ar fi fluoropirimidina ca monoterapie sau în asociere cu bevacizumab, ori anticorpi monoclonali anti-EGFR în tumori cu status RAS de tip sălbatic[76,82].

Tratamentul cancerului rectal

Managementul cancerului rectal diferă într-o oarecare măsură de cel al cancerului de colon, din cauza particularităților anatomice, a riscului crescut de recurență locală și a prognosticului general mai slab. Diferențele includ tehnica chirurgicală, utilizarea radioterapiei și modalitatea de administrare a chimioterapiei. Decizia terapeutică trebuie să ia în considerare, pe lângă intenția curativă sau paliativă, și aspectele terapeutice legate de menținerea sau restabilirea funcției normale a sfincterului anal, a funcției uro-genitale și a funcției sexuale.

Pentru cancerul de rect superior (între 10 și 15 cm de orificiul anal), care este situat intraperitoneal și al cărui drenaj venos aparține sistemului port, opțiunile de tratament sunt similare cancerului de colon. În cazul carcinoamelor de la nivelul rectului mijlociu și inferior, segmente extraperitoneale, cu drenaj venos aparținând sistemului venei cave inferioare, metastazele pulmonare sunt primul sediu de diseminare hematogenă, iar drenajul limfatic se face prin ganglionii iliaci interni în ganglionii iliaci comuni și apoi cei lombo-aortici. Particularitatea tratamentului constă în introducerea chimio-radioterapiei în strategia terapeutică multimodală ca tratament preoperator la cazurile avansate local operabile, ca terapie exclusivă la cazurile inoperabile și ca tratament adjuvant la cazurile care au fost operate radical *per primam*. Radioterapia rectală poate avea indicație paliativă la cazurile cu boală metastatică (Tabelul 11).

Tratamentul endoscopic: rezecția transanală este posibilă pentru cancerele incipiente T1 la pacienți selectați.

Tratamentul chirurgical include:[83,84]

- Polipectomia pentru cazurile T1 selectate;
- Excizia transanală locală și rezecția transanală endoscopică pentru cazurile stadializate T1/T2 N0;

TABELUL 11. Opțiunile terapeutice pentru cancerul de rect

Stadiul TNM	Tratament
Stadiul 0	Polipectomie, rezecție endoscopică Chirurgie
Stadiul I	Chirurgie ± Chimio-radioterapie postoperatorie
Stadiul II și III	Chimio-radioterapie preoperatorie Chirurgie Chimio-radioterapie postoperatorie (la cazurile operate *per primam*) Chimio-radioterapie primară, urmată de supraveghere (la cei cu răspuns clinic complet) Imunoterapie (la pacienții dMMR/MSI-H)
Stadiul IV și cancer rectal recurent	Chirurgie ± chimioterapie sau radioterapie Terapie sistemică (terapie biologică țintită, chimioterapie) Imunoterapie Terapie paliativă (radioterapie, chimioterapie)
Stadiul IV boală oligometastatică	Chirurgie Ablație locală (ablație prin radiofrecvență, crioterapie, radioterapie stereotactică, chimio-/radioembolizare, chimioterapie intraarterială) Chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă

- Excizia totală mezorectală pe cale anterioară cu anastomoză colo-rectală;
- Excizia totală mezorectală pe cale abdomino-pelviană cu colostomă permanentă.

Chimio-radioterapia combinată preoperatorie este tratamentul standard pentru cancerele rectale stadiile II și III. Se folosește iradierea locală, asociată cu chimioterapie de radiosensibilizare cu capecitabină oral sau perfuzie cu 5-fluorouracil. Chimioterapia adjuvantă (postoperatorie) se face folosind aceleași scheme și principii ca și în cazul cancerului de colon[76,81].

În cazul cancerelor rectale metastatice sunt aplicate aceleași principii de tratament ca și pentru cancerele de colon[81,82].

Evoluție și prognostic

CCR se dezvoltă din polipii adenomatoși sau zonele de displazie plată. Timpul de progresie de la adenom la cancer este variabil și depinde de tipul și dimensiunea polipului, precum și de factori ambientali și genetici. Această progresie are loc în decursul mai multor ani.

Cancerul de colon progresează de la carcinom *in situ* (limitat la mucoasă) la invazia în *musculara propria* și apoi, pe cale limfatică, în ganglionii limfatici regionali și ganglionii limfatici la distanță. CCR diseminează și pe cale vasculară (în ficat prin intermediul sistemului venos port), prin invazie directă sau prin peritoneu. Cancerul rectal are o probabilitate mai mare de evolua prin invazia organelor adiacente (segmentele mijlociu și inferior sunt extraperitoneale) și poate metastaza direct în plămâni prin vena cavă inferioară (având în vedere drenajul venos dublu al rectului).

TABELUL 12. Principalii factori prognostici în CCR

Factor	Prognostic
Stadiul avansat al bolii	Nefavorabil
Tumora slab diferențiată	
CEA >5 ng/ml preoperator	
Mutația RAS	
Mutația BRAF	
Statusul dMMR, instabillitate microsatelitară înaltă (MSI-H)	Favorabil

Factorii care determină prognosticul CCR sunt anatomopatologici, clinici și moleculari (Tabelul 12).

Stadiul bolii la momentul diagnosticării este factorul cu semnificația prognostică cel mai bine stabilită[85]. Prognosticul pacientului devine progresiv mai sever în cele cinci stadii TNM (0-IV); detectarea tumorilor într-un stadiu mai precoce îmbunătățește semnificativ morbiditatea și mortalitatea la 5 ani. În SUA, rata de supraviețuire globală la 5 ani este de 64,6%; pentru cazurile cu boală localizată este 90,2%, scade la 71,8% la cei cu boală extinsă regional și este de doar 14,3% la cei cu boală metastatică[86].

Caracteristicile anatomopatologice cu semnificație prognostică sunt:

- gradul de diferențiere tumorală: tumorile nediferențiate (formarea de glande <50% din volum) au un prognostic mai prost decât cele bine diferențiate[87];
- adenocarcinoamele cu celule tip „inel cu pecete“ au un prognostic nefavorabil în comparație cu alte forme histologice[88];
- invazia venoasă, limfatică și perineurală influențează negativ prognosticul.

Factorii clinici cu semnificație prognostică negativă, în majoritatea cazurilor, sunt:

- valoarea crescută a CEA >5 ng/ml preoperator;
- ocluzia și/sau perforația intestinală.

A fost studiată valoarea prognostică a unei largi varietăți de markeri moleculari promițători și potențial aplicabili clinic în CCR. Deficiența de reparare a erorilor de împerechere (dMMR) se asociază cu instabilitate microsatelitară înaltă (MSI-H) și este un factor prognostic favorabil. Un alt marker este utilizat datorită capacității sale predictive (mutațiile *RAS* prezic lipsa eficacității pentru terapiile anti-EGFR), iar un treilea marker (mutațiile *BRAF* V600) are utilitate ca factor prognostic negativ[59].

Strategii de supraveghere. Monitorizare

Supravegherea pacienților tratați cu viză curativă în CCR localizat (non-metastatic) sau cu metastaze rezecate permite detectarea precoce a recăderilor bolii și tratamentul acestora, crescând șansele de supraviețuire.

Recomandările ghidurilor *European Society for Medical Oncology* (ESMO) sunt cuprinse în Tabelul 13.[89,90]

În timpul tratamentului paliativ:

- Monitorizarea toleranței și a complicațiilor specifice prin examen clinic și biologic înaintea fiecărui ciclu de chimioterapie;
- Evaluarea imagistică (CT TAP sau IRM abdomino-pelviană, eventual în alternanță cu ecografia abdominală, și radiografie toracică) la 2-3 luni.

TABELUL 13. Strategiile de supraveghere în CCR

Examen clinic și CEA	La 3-6 luni, în primii 3 ani după operație La 6-12 luni, în anii 3-5 după operație
CT TAP	La 6-12 luni, în primii 3 ani după operație La 12 luni, în anii 3-5 după operație
Colonoscopie*	La 1 an după operație, apoi la 3-5 ani

* în cazul în care colonoscopia diagnostică a fost incompletă sau de calitate inferioară (Boston <6), se reface într-un interval de 6 luni postoperator.

DE REȚINUT

- CCR este cel mai obișnuit cancer digestiv; reprezintă circa 10% din toate tipurile de cancer la nivel global; ca frecvență ocupă locul 3 la bărbați și locul 2 în rândul femeilor.
- Principalii factori de risc sunt sindroamele ereditare asociate cu CCR, istoricul familial sau personal de CCR sporadic, bolile inflamatorii intestinale și vârsta.
- Simptomele și semnele CCR apar relativ tardiv în istoria naturală a bolii și, în plus, pot fi atribuite frecvent unor afecțiuni benigne. Manifestările clinice sugestive pentru care diagnosticul de CCR trebuie luat în considerare la persoanele în vârstă de peste 40 de ani sunt anemia hipocromă microcitară, tulburările recente al ale tranzitului intestinal sau hemoragia digestivă inferioară.
- CCR diseminează pe cale limfatică, hematogenă, prin contiguitate și transperitoneal, cele mai frecvente sedii metastatice fiind ficatul și plămânii.
- Colonoscopia cu biopsia leziunilor este metoda diagnostică de elecție. Pentru evaluarea extensiei loco-regionale și la distanță se folosesc CT, IRM, PET-CT.
- Stadiul bolii la momentul diagnosticării este cel mai important factor prognostic.
- Tratamentul:
  - Chirurgia este singurul tratament curativ pentru cancerul de colon localizat (stadiile I-III) și oferă singura opțiune potențial curativă pentru pacienții diagnosticați în stadiul IV, cu boală metastatică limitată;
  - Chimioterapia adjuvantă le este indicată pacienților în stadiile III-IV;
  - Terapia țintită cu agenți biologici, bazată pe caracteristicile moleculare ale tumorii, este o parte standard a tratamentului pentru cancerul de colon metastatic.
- Particularitățile cancerului de rect:
  - Metastazele pulmonare sunt primul sediu de diseminare hematogenă;
  - Utilizarea chimio-radioterapiei ca tratament preoperator la cazurile avansate local operabile, ca terapie exclusivă la cazurile inoperabile și ca tratament adjuvant la cazurile care au fost operate radical în prim timp.

Bibliografie

1. Wu K, Keum N, Nishihara R, Giovannucci EL. Cancers of the colon and rectum. Vol. 1. Oxford University Press; 2017.
2. Thrumurthy SG, Thrumurthy SSD, Gilbert CE, et al. Colorectal adenocarcinoma: risks, prevention and diagnosis. *BMJ.* 2016;i3590.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683–91.
5. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet.* 2015;385(9972):977–1010.

6. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016;25(1):16–27.
7. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physicalactivity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *LancetOncol*. 2017;18(8):e457–71.
8. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science (1979)*. 2017;358(6369):1443–8.
9. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ E. coli. *Nature*. 2020;580(7802):269–73.
10. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90.
11. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;77(1):112–9.
12. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(3):233–54.
13. Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, et al. A comprehensive comparison of early-onset and average-onset colorectal cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(12):1683–92.
14. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG clinicalguidelines: colorectalcancer screening 2021. *American Journal of Gastroenterology*. 2021;116(3):458–79.
15. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):881–90.
16. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(2):158–69.
17. Matthews CE, Moore SC, Arem H, et al. Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(7):686–97.
18. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1960–8.
19. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing and phenotype in a large kind red with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004;127(2):444–51.
20. Choi YH, Cotterchio M, McKeown-Eyssen G, et al. Penetrance of colorectal cancer among MLH1/MSH2 carriers participating in the colorectal cancer familial registry in Ontario. *Hered Cancer Clin Pract*. 2009;7(1):14.
21. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759–67.
22. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repairand cancer. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1685–99.
23. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009;4(1):343–64.
24. van Engeland M, Derks S, Smits KM, et al. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1382–91.
25. Thanki K, Nicholls ME, Gajjar A, et al. Consensus molecular subtypes of colorectal cancer and their clinical implications. *Int Biol Biomed J*. 2017;3(3):105–11.
26. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350–6.
27. Berlin J. Beyond Exon 2 — The developing story of *RAS* mutations in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(11):1059–60.
28. Takayama T, Ohi M, Hayashi T, et al. Analysis of K-ras, APC, and β-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2001;121(3):599–611.
29. Moon BS, Jeong WJ, Park J, et al. Role of oncogenic K-Ras in cancer stem cell activation by aberrant Wnt/β-catenin signaling. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(2).
30. Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ. Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *The Cancer Journal*. 2010;16(3):262–72.
31. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine E-Book. 26th ed. Elsevier – OHCE; 2019. 1279 p.
32. Rashid A, Houlihan PS, Booker S, et al. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology*. 2000;119(2):323–32.
33. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98(2):371–9.
34. Muller AD. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy: a case-control study of 32 702 veterans. *Ann Intern Med*. 1995;123(12):904.
35. O'Brien M, Winawer S, Zauber A, et al. Flat adenomas in the National Polyp Study: Is the reincreased risk for high-grade dysplasia initially or during surveillance? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(10):905–11.

36. Winawer SJ, O'Brien MJ, Waye JD. Colorectal polyps. In: Winawer SJ, ed. Management of gastrointestinal diseases. *New York: Gower Medical*; 1992.
37. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal cancer initial diagnosis: screening colonoscopy, diagnostic colonoscopy, or emergent surgery, and tumor stage and size at initial presentation. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(1):67–73.
38. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer—The Kaiser Permanente Northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J.* 2011;15(4):30–8.
39. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48.
40. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis.* 2006;22(1):15–9.
41. Álvarez JA, Baldonedo RF, Bear IG, et al. Anaerobic livera bscesses as initial presentation of silent colonic cancer. *HPB.* 2004;6(1):41–2.
42. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Clinical Infectious Diseases.* 1988;10(2):347–64.
43. Soetikno RM. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA.* 2008;299(9):1027.
44. Singh S, Singh PP, Murad MH, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2014;109(9):1375–89.
45. Stoffel EM, Erichsen R, Frøslev T, et al. Clinical and molecular characteristics of post-colonoscopy colorectal cancer: a population-based study. *Gastroenterology.* 2016;151(5):870-878.e3.
46. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *The Lancet.* 2013;381(9873):1194–202.
47. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectalcancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2011;259(2):393–405.
48. Pullens HJM, van Leeuwen MS, Laheij RJF, et al. CT-colonography after incomplete colonoscopy. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(5):593–9.
49. Macari M, Berman P, Dicker M, et al. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *American Journal of Roentgenology.* 1999;173(3):561–4.
50. Neri E, Giusti P, Battolla L, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology.* 2002;223(3):615–9.
51. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jorgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Sur Oncol.* 2013;20(12):4022–30.
52. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 1993;72(5):1631–6.
53. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):327–33.
54. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-upcare, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(35):4465–70.
55. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28:iv22–40.
56. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(11):1538–44.
57. Xie H, Wei L, Liu M, et al. The value of carcinoembryonic antigen stage in staging, prognosis, and management of colorectal cancer: results from two cohort studies. *Front Oncol.* 2023;13.
58. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(8):689–97.
59. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline summary from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract.* 2017;13(5):333–7.
60. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: A Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(5):442–7.
61. Fajobi O, Yiu CY, Sen-Gupta SB, Boulos PB. Metachronous colorectal cancers. *British Journal of Surgery.* 2003;85(7):897–901.

62. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, et al. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology.* 2021;53(4):454–61.
63. Kushima R. The updated WHO classification of digestive system tumours—gastric adenocarcinoma and dysplasia. *Pathology.* 2022;43(1):8–15.
64. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon andrectum. In: *Amin MB, editor.* AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, *Amin MB (Ed), AJCC,* Chicago 2017 p251. 8th ed Chicago; 2017. p. 251.
65. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394(10207):1467–80.
66. Shinji S, Yamada T, Matsuda A, et al. Recent advances in the treatment of colorectal cancer: a review. *J Nippon Med Sch.* 2022;89(3):246–54.
67. Overman MJ. Overview of the management of primary colon cancer – *UpToDate* [Internet]. Disponibil la: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer?source=bookmarks_widget#H12
68. Dragovich T. Colon cancer treatment & management: approach considerations, surgical care, ablation [Internet]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/277496-treatment#d7
69. Bokey EL, Moore JWE, Chapuis PH, Newland RC. Morbidity and mortality following laparoscopic-assisted right hemicolectomy for cancer. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(10):S24–8.
70. Franklin ME, Rosenthal D, Abrego-Medina D, et al. Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(10):S35–46.
71. Fleshman JW, Nelson H, Peters WR, et al. Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(10):S53–8.
72. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2020;31(10):1291–305.
73. Schild SE, Gunderson LL, Haddock MG, et al. The treatment of locally advanced colon cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 1997;37(1):51–8.
74. Colon Cancer Treatment (PDQ®) – *NCI* [Internet]. Disponibil la: https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq#section_4.19
75. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am.* 1999;5(4):242–7.
76. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2023;34(1):10–32.
77. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA. Colorectal Carcinogenesis: MSI-H Versus MSI-L. *Dis Markers.* 2004;20(4–5):199–206.
78. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6(1):29765.
79. Ungureanu BS, Sandulescu L, Şurlin V, Spârchez Z, Săftoiu A. Surgical hepatic resection vs. ultrasonographic guided radiofrequency ablation in colorectal liver metastases: what should we choose? *Med Ultrason.* 2014;16(2):145–51.
80. Sparchez Z, Mocan T, Radu P, et al. Microwave ablation in the treatment of liver tumors. A better tool or simply more power? *Med Ultrason.* 2020;22(4):451–60.
81. Ciuleanu T, Todor N, Achimaş-Cădariu P, et al. Carcinoame ale colonului şi rectului. În: Compendiu de oncologie medicală: principii și practică (program de farmacografie clinică în oncologia tumorilor solide). Ed. a 3-a. Cluj-Napoca: Casa Cărţii de Ştiinţă; 2021. p. 205–20.
82. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 2016;27(8):1386–422.
83. Balch GC. Modern management of rectal cancer: A 2006 update. *World J Gastroenterol.* 2006;12(20):3186.
84. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(8):1014–20.
85. Edge SB, Compton CC. The American JointCommittee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–4.
86. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer [Internet]. Disponibil la: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html
87. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182–8.
88. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2814–21.
89. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2020;31(10):1291–305.
90. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2023;34(1):10–32.

Capitolul 39
Hepatitele cronice

Petruța Violeta Filip, Corina Silvia Pop

Hepatitele cronice reprezintă inflamația cronică a ficatului generată de diverse cauze: virusuri hepatotrope, autoimunitate, tulburări metabolice, consumul de alcool, dar și alți factori necunoscuți. Hepatitele cronice virale sunt cele mai frecvente, aproximativ 300 de milioane de indivizi sunt infectați cu virusurile hepatitice B (VHB) sau C (VHC). Evoluția bolii hepatice cronice este către ciroză și, respectiv, hepatocarcinom, aproximativ 1 milion de persoane decedând anual din cauza hepatitelor cronice[1].

Manifestări clinice

Simptomatologia hepatitelor cronice virale și autoimune nu este specifică, majoritatea bolnavilor fiind asimptomatici. Cele mai frecvente manifestări sunt fatigabilitatea, tulburările de somn, durerea în hipocondrul drept[1]. Alte simptome sunt reprezentate de greață, pierderea apetitului, scăderea ponderală, scăderea forței musculare, prurit, icter, urina hipercromă. Când boala avansează către ciroză, pacienții prezintă mărirea în volum a abdomenului, edeme, hemoragie digestivă superioară, encefalopatie hepatică, confuzie[1]. Alte semne clinice de boală hepatică avansată sunt eritemul palmar, steluțele vasculare, ascita, edemele, excoriațiile pielii[1].

Diagnostic

Prezența valorilor crescute ale transaminazelor serice la evaluările uzuale sau la donarea de sânge stabilește diagnosticul[1]. Frecvent, acestea au valori de 2-5 ori valoarea normală, dar pot fi și normale în infecțiile cronice virale B sau C. Valorile ALT sunt mai mari decât ale AST. În exacerbările acute, valorile transaminazelor pot crește de 10-25 ori valoarea normală[1]. Creșterea GGT și a fosfatazei alcaline este minimă, excepție făcând cazurile cu ciroză. Bilirubina, albumina, timpul de protrombină sunt normale, cu excepția cirozei. Imunoglobulinele pot fi ușor crescute sau normale în infecțiile cronice cu virusurile hepatitice, pe când în hepatita autoimună sunt mult crescute (Tabelul 1). Fibroza hepatică avansată asociază valori ale trombocitelor mai mici de 160 000/µl, AST >ALT, hiperbilirubinemie, hipoalbuminemie, creșterea timpului de protrombină, gama globuline crescute și respectiv creșterea alfa-fetoproteinei[1].

Ecografia abdominală evidențiază modificări ale ecostructurii ficatului și splinei, prezența de mase tumorale, aspectul veziculei biliare, căilor intrahepatice, precum și fluxul la nivelul venei porte[1]. Standardul de aur pentru diagnosticul etiologic îl reprezintă biopsia hepatică; aceasta poate oferi date și despre severitatea bolii[1]. Din punct de vedere histologic, se evidențiază necroză hepatocelulară, degenerarea eozinofilelor, balonizarea parenchimului, creșterea ariei periportale cu aspect de *piecemeal*[1]. Fibroza debutează în aria periportală și se poate extinde în ariile portale sau centrale[1]. De-a lungul timpului, metodele neinvazive au câștigat teren în evaluarea eficientă a fibrozei hepatice. Aceastea includ elastografia hepatică tranzitorie, markerii serologici

TABELUL 1 Testele de screening și confirmare pentru diagnosticul hepatitelor cronice (Adaptat după Goldman – Cecil Medicine, 26th ed. 2019[1])

Diagnostic	Teste de screening	Teste de confirmare
VHB	AgHBs	Ag HBe, ADN-VHB
VHC	Ac anti-VHC	ARN-VHC
VHD	Ac anti-VHD	ARN-VHD
Hepatita autoimună	ANA, Ac anti-LKM1	Excluderea altor patologii
Hepatita indusă medicamentos	Anamneză	
Boala Willson	Ceruloplasmina	Concentrația cuprului urinar
Criptogenă	Excluderea altor cauze	

VHB, virusul hepatitic B; VHC, virusul hepatitic C; VHD, virusul hepatitic D; Ag HBs, antigenul de suprafață al virusului hepatitic B; Ac anti-VHC – anticorpi anti-virusul hepatitic C; Ac anti-VHD, anticorpi anti-virusul hepatitic D; ANA, anticorpi antinucleari; Ac anti-LKM1, anticorpi antimicrozomali; Ag HBe, antigenul HBe; ADN-VHB, acidul dezoxiribonucleic al virusului hepatitic B; ARN-VHC, acidul ribonucleic al virusului hepatitic C; ARN-VHD, acidul ribonucleic al virusului hepatitic D.

care înlocuiesc biopsia, mai ales la pacienții cu hepatite cronice virale B sau C[2]. Efectuarea biopsiei hepatice duce la excluderea altor cauze de hepatită cronică, precum boala hepatică alcoolică, ficatul gras, steatohepatita, hepatita indusă medicamentos, colangita sclerozantă, hemocromatoza sau boala veno-ocluzivă[1].

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

Definiție

Hepatita cronică cu VHB reprezintă inflamația cronică a ficatului ca urmare a persistenței Ag HBs mai mult de 6 luni de la episodul acut[1,3].

Epidemiologie

În prezent, aproximativ 298 de milioane de persoane (4% din populația lumii) sunt purtători de VHB. Aproximativ 2 miliarde de indivizi au fost în contact cu virusul. Infecția cu VHB este prima cauză de mortalitate prin cancer hepatic din lume, iar anual sunt diagnosticate aproximativ 350 000 de cazuri noi[4,5]. Proprietățile oncogenice ale VHB fac ca debutul hepatocarcinomului să apară inclusiv la pacienții non-cirotici[1].

Etiopatogenie

VHB nu este un virus citopatic[5]. Leziunile hepatice sunt produse ca urmare a răspunsului imun local, exagerat în faza de eliberare imună a virusului. Celulele T citotoxice recunosc și distrug hepatocitele care exprimă antigenul VHB, la care se asociază eliberarea de citokine, și ele cu rol în distrugerea hepatocitară. Inflamația cronică va duce la fibroză și ulterior la ciroză[5,6]. Astfel, la copiii infectați la naștere, riscul de cronicizare este de 95%[3,5]. Odată cu avansarea în vârstă, riscul de cronicizare scade la mai puțin de 5%[3,5].

Purtătorii cronici de Ag HBs trec prin trei faze: 1) de toleranță imună; 2) eliminarea imună; 3) inactivă[4,6].

Faza de toleranță imună este scurtă, dacă infecția are loc în perioada de adult, iar dacă survine la naștere sau în copilărie persistă ani sau decenii. În această fază organismul „tolerează" infecția cu VHB și nu apare inflamația sau distrucția hepatocitară[3,5]. Se caracterizează prin prezența Ag HBe, valori crescute ale viremiei VHB (ADN-VHB), valori normale ale transaminazelor, iar bioptic prezintă minimă activitate inflamatorie[3,5]. În această fază, necroinflamația și fibroza hepatică sunt minime ori nu există, dar are loc integrarea masivă a particulelor virale (ADN-VHB) în genomul hepatocitelor-gazdă, precum și expansiunea clonală a hepatocitelor, sugerând că hepatocarcinogeneza poate debuta inclusiv în acest stadiu incipient al infecției[3,5].

Eliminarea imună este caracterizată de un răspuns imun activ, care cauzează leziuni necro-inflamatorii și activează fibrogeneza, cu evoluție către fibroză hepatică. În această fază, ALT și AST sunt crescute, dar valorile ADN-VHB sunt mici, fluctuează[3]. Durata acestei faze este variabilă și se poate extinde de la săptămâni la decenii[3,5]. Prezența Ag HBe este definită ca hepatita cronică cu VHB cu Ag HBe pozitiv[3,5]. Când dispare Ag HBe și este înlocuit cu anticorpi (Ac) anti-HBe, are loc seroconversia[3,5]. Seroconversia în sistemul HBe poate conduce la replicare virală și inflamație cronică, definită ca hepatita cronică cu VHB cu Ag HBe negativ sau ca purtător inactiv de Ag HBe[3,5]. Pacienții cu Ag HBe pozitiv sunt infectați cu o specie sălbatică de virus care nu este capabilă să secrete proteinele HBe[3,5]. Pacienții cu Ag HBe negativ care sunt infectați cu varianta mutantă de virus *procore* nu produc proteinele HBe deoarece prezintă un codon stop la nivelul genei pre-C sau sunt infectați cu o variantă *promoter core* ce produce o cantitate mică de proteine HBe[3,5].

Faza de purtător inactiv de Ag HBs reprezintă eliminarea imună cu succes care conduce la seroconversia HBe[3,5]. Transaminazele sunt normale, viremia este nedetectabilă sau cu titruri mici, iar histologia hepatică este normală[3,5].

Manifestări clinice

Pacienții cu hepatită cronică VHB sunt în general asimptomatici[3,5]. Cele mai frecvente simptome sunt fatigabilitatea, tulburările de concentrare și somn, durerea în hipocondrul drept[3,5].

Diagnostic

Decelarea creșterii valorilor transaminazelor serice, alături de markerii de colestază (GGT, fosfataza alcalină), ridică suspiciunea unei boli hepatice cronice virale în majoritatea cazurilor[3,5]. În plus, recoltarea markerilor serologici (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc IgG și IgM, Ag HBe, Ac anti-HBe) este necesară pentru diagnostic[3,5]. Este obligatorie recoltarea markerilor moleculari, ADN-VHB[3,5]. Majoritatea pacienților cu Ac anti-HBc prezenți nu sunt viremici. Unii indivizi au valori viremice mici, iar la recoltarea ADN-VHB sunt negativi, definindu-se astfel hepatita B

„ocultă”[3,5]. Valorile ALT și ale viremiei reprezintă importanți markeri pentru severitatea și prognosticul bolii. Evaluarea severității bolii, inclusiv a gradului de fibroză, se poate efectua atât invaziv (biopsie hepatică), cât și noninvaziv, pentru inițierea terapiei specifice[3-5].

Tratament

Pacienții cu hepatită cronică cu VHB trebuie vaccinați împotriva virusului hepatitic A. Este obligatorie abstinența la alcool și evitarea medicației imunosupresoare. Pacienții cu infecție cu VHB care necesită corticoterapie, rituximab sau alte chimioterapice pentru diverse afecțiuni au indicație pentru administrarea de entecavir 0,5 mg/zi sau tenofovir disoproxil fumarat 245 mg/zi sau tenofovir alafenamid 25 mg/zi pe perioada tratamentului respectiv; terapia antivirală se va continua 12 luni, cu rol profilactic împotriva reactivării hepatitei B[3-7].

Obiectivele tratamentului sunt suprimarea replicării virale, reducerea activității histologice, reducerea riscului de evoluție către ciroză și hepatocarcinom[4]. Infecția cu VHB nu poate fi eradicată complet, din cauza persistenței ADNccc (*covalent closed circular*) în nucleul hepatocitelor afectate. Scopul terapiei antivirale este de a reduce semnificativ valorile viremiei până la limita inferioară a detectabilității (10-15 UI/ml), ceea ce conduce la remisiunea biochimică, îmbunătățirea histologică și prevenirea complicațiilor[3-7].

În prezent, pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHB sunt folosite două clase medicamentoase: interferonul-α pegilat și analogii nucleozidici/nucleotidici[3-7].

Interferonul-α pegilat este administrat subcutanat în doză de 180 μg/săptămână, timp de 48 de săptămâni[3]. Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt simptomele asemănătoare gripei, fatigabilitatea, anorexia, scăderea ponderală sau alopecia[3]. Este posibil ca o parte dintre reacțiile adverse care pot surveni să influențeze continuarea tratamentului, și acestea sunt: neutropenia, trombocitopenia, anxietatea, iritabilitatea, depresia, precum și tendința la suicid[3-7].

Pentru a fi activi, analogii nucleozidici (entecavir) necesită fosforilare triplă, pe când analogii nucleotidici (tenofovir) necesită fosforilare dublă[3,4]. Ambele medicații se administrează oral, o dată pe zi, în următoarele doze: entecavir 0,5 mg/zi, tenofovir 245 mg/zi ca promedicament al tenofovir disoproxil fumarat, și tenofovir 25 mg/zi ca promedicament al tenofovir alafenamid[3,5]. Aceste variante de tratament reprezintă cei mai potenți agenți de inhibare a replicării virale și cu risc scăzut de selectare a tulpinilor rezistente[3,4]. Din punctul de vedere al reacțiilor adverse, afectarea renală și scăderea densității minerale osoase sunt rare la administrarea de tenofovir disoproxil fumarat și deloc observate la tenofovir alafenamid, care se concentrează la nivel hepatic[3-7].

Prognostic

Riscul de evoluție a hepatitei cronice cu VHB la ciroză este de 2-10%/an și se asociază cu titruri înalte ale viremiei, vârsta avansată, consumul de alcool, coinfecția cu alte virusuri hepatotrope și infecția simultană cu HIV[1]. Mortalitatea este asociată cu dezvoltarea complicațiilor cirozei și a hepatocarcinomului, cu o incidență anuală de 3-4%[3,5]. Toți purtătorii de Ag HBs necesită screening la fiecare 6-12 luni, cu ecografie abdominală și dozarea α-fetoproteinei, pentru hepatocarcinom[3,5]. Aproximativ 1% din pacienții cu hepatită cronică și respectiv 2-8% din cei cu ciroză dezvoltă hepatocarcinom[1].

HEPATITA CRONICĂ CU VHC

Definiție

Infecția cronică cu VHC este definită ca persistența mai mult de 6 luni a ARN-VHC[7].

Epidemiologie

Se consideră că aproximativ 71 de milioane de persoane sunt infectate cu VHC[2]. Prevalențe crescute au fost înregistrate în Egipt (9%), ca urmare a injecțiilor intramusculare pentru schistosomiază efectuate în urmă cu decenii[8]. În SUA, hepatita cu VHC rămâne totuși patologia cel mai puțin diagnosticată. La nivel mondial produce aproximativ 400 000 de decese/an[1].

Etiopatogenie

Infecția hepatitică acută poate evolua către boală cronică în 50-80% din cazuri, în funcție de vârsta la care s-a dobândit infecția[7]. Unii pacienți se pot recupera spontan, alții rămân cu anticorpi anti-VHC, care nu sunt protectori. Infecția cronică cu VHC este responsabilă de severitatea leziunilor necro-inflamatorii, uneori asociază steatoză, care conduce la acumularea de trigliceride în hepatocite[8]. VHC nu este un virus citopatic. Ca și în cazul VHB, leziunile sunt secundare răspunsului imun exagerat, precum și producției de citokine și chemokine[8]. Inflamația cronică stimulează fibrogeneza prin stimularea celulelor stelate. Fibroza accelerată survine la pacienții în vârstă, bărbați, consumatori cronici de alcool, care prezintă coinfecții virale sau imunosupresie. Severitatea hepatitei cronice este independentă de valoarea viremiei sau a genotipului[7]. Inflamația cronică presupune evoluția către ciroză în aproximativ 20% din cazuri, respectiv la hepatocarcinom, cu o rată a incidenței de 1-5%/an[2].

Manifestări clinice

Cea mai frecventă manifestare clinică este fatigabilitatea, însă pacienții rămân frecvent asimptomatici până la apariția cirozei și a hepatocarcinomului[2,7]. VHC rămâne principala cauză de crioglobulinemie mixtă tipurile II și III, astfel încât mai puțin de 1% dintre pacienți dezvoltă simptome asociate vasculitei crioglobulinemice[2,7]. Acestea din urmă sunt reprezentate de fatigabilitate, mialgii, artralgii, purpură, neuropatie și glomerulonefrită membranoproliferativă[2,7]. Pacienții infectați cu VHC pot prezenta titruri mici de anticorpi antinucleari și anti-fibră musculară netedă (ASMA), dar care nu au semnificație clinică[7].

Diagnostic

Pacienții cu semne clinice și/sau biologice de boală hepatică cronică sunt diagnosticați cu hepatită cronică cu VHC prin decelarea prezenței anticorpilor anti-VHC și a ARN-VHC[1]. Prezența replicării virale și absența anticorpilor anti-VHC este observată frecvent la pacienții cu imunosupresie severă, așa cum sunt pacienții cu hemodializă sau agamaglobulinemie[1,2]. Este important de menționat că severitatea bolii hepatice și riscul de progresie către ciroză și respectiv cancer hepatocelular nu sunt corelate cu nivelul replicării virale[1,2]. La aproximativ 50% dintre pacienții cu hepatită cronică sunt decelați anticorpii anti-VHC IgM, dar care nu au semnificație clinică[1,2]. De asemenea, se pot decela niveluri crescute de factor reumatoid și de crioglobuline[1].

Tratament

Tratamentul hepatitei cronice cu VHC este curativ. Obiectivul tratamentului antiviral este de a obține răspunsul virusologic susținut, care este definit ca ARN-HCV nedetectabil la 12-24 de săptămâni de la sfârșitul tratamentului antiviral, folosind o limită inferioară de detecție de 10-20 UI/ml[1,7,9]. Tratamentul antiviral este administrat în urma evaluării severității bolii hepatice, folosind markeri serologici și non-serologici pentru aprecierea fibrozei hepatice[1,2]. Regimurile terapeutice constau în administrarea de medicamente antivirale orale care asigură răspunsul viral susținut la ≥95% dintre pacienți[1,7,9]. Tratamentul antiviral constă în patru clase de medicamente: analogi nucleotidici (sofosbuvir), inhibitori de proteaze (paritaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir), inhibitori de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir, elbasvir, pibrentasvir) și inhibitori non-nucleozidici ai polimerazei VHC (dasabuvir)[1,7,9]. Medicația este disponibilă fie ca o singură substanță terapeutică, fie în combinații de două-trei medicamente, dar este cu profil de siguranță bun, cefaleea și fatigabilitatea fiind cel mai frecvente reacții adverse[7,9]. La pacienții cu hepatită cronică, tratamentul antiviral este ghidat după genotipul VHC, dacă boala este compensată sau nu, respectiv dacă pacientul a fost expus la medicație antivirală anterior (interferon sau alte medicații anti-VHC)[1,7,9]. În acest moment există 7 regimuri terapeutice de medicație antivirală orală împotriva VHC, la care se asociază și medicația pangenotipică, cu perioade de administrare de 8-12 săptămâni[7,9]. În anumite situații, se poate asocia terapie cu ribavirină, însă, dacă nu poate tolera medicația menționată din diferite motive, pacientul va urma doar terapia antivirală timp de 24 de săptămâni[7].

Pacienții cu boală hepatică decompensată au contraindicație la administrarea de inhibitori de proteaze și pot primi combinații de sofosbuvir plus velpatasvir (toate genotipurile) sau sofosbuvir plus ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5, 6), plus administrarea de ribavirină ajustată în funcție de greutate[7,9]. La pacienții cu ciroză decompensată care au indicație de transplant hepatic, cu scorul MELD sub 20, se recomandă tratament antiviral curativ, anterior transplantului[7,9]. La pacienții cu boală severă și MELD >20, se recomandă transplant și tratamentul reinfecției grefei de transplant cu sofosbuvir plus velpatasvir (toate genotipurile) sau cu sofosbuvir plus ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5, 6)[7,9].

Prognostic

Clearance-ul spontan al VHC este excepțional de rar[7,9]. Se estimează că aproximativ 20% din pacienții cu hepatită cronică cu VHC vor dezvolta ciroză după aproximativ 20 ani de evoluție, în absența tratamentului[7,9]. Rata decompensărilor hepatice la pacienții cu ciroză este de 2-5% anual[7,9]. După prima decompensare, rata mortalității crește în corelație cu hipertensiunea portală, insuficiența hepatocelulară și hepatocarcinom, cu supraviețuirea la 5 ani de 50%[7,9]. VHC reprezintă cea mai frecventă cauză de cancer hepatocelular[7,9]. Apariția hepatocarcinomului la pacienții fără ciroză este rară[7,9]. La pacienții cu ciroză compensată, incidența acestuia este de 2-4%[7,9]. Terapia antivirală cu eradicare duce la pierderea riscului de hepatocarcinom la pacienții cu hepatită cronică și la reducerea riscului de apariție la pacienții cu ciroză[7,9]. Recăderea tardivă la pacienții care au obținut răspuns virusologic susținut reprezintă, adesea, reinfecția la cei cu risc crescut (consumatorii de droguri intravenoase, sexul între bărbați, proceduri chirurgicale)[8]. Se recomandă ca pacienții cu hepatită cronică cu VHC să fie vaccinați împotriva VHA și VHB și să aibă abstinență la alcool[7,9].

HEPATITA CRONICĂ CU VHD

Epidemiologie

Infecția cu VHD survine doar la purtătorii de Ag HBs[3]. Aproximativ 2% dintre pacienții cu infecție concomitentă cu VHB-VHD acută vor dezvolta hepatită cronică D[3]. Pacienții cu hepatită cronică cu VHB care se suprainfectează cu VHD vor dezvolta în proporție de 90% hepatită cronică D[1,10].

Manifestări clinice

În general, hepatita cronică D este severă, 80% dintre pacienți dezvoltă ciroză[3,11]. În plus, această categorie de pacienți are un risc de trei ori mai mare de hepatocarcinom și de două ori mai mare de deces.

Diagnostic

Recoltarea markerilor de infecție cu VHD este obligatorie la pacienții purtători cronic de Ag HBs. Diagnosticul de infecție cronică cu VHD este stabilit prin decelarea unor titruri mari de anticorpi anti-VHD totali și IgM, respectiv prin prezența de ARN-VHD[4,5,7,11]. În general, purtătorii cronici de VHD au titruri mici sau nedetectabile de ADN-VHB, deoarece VHD inhibă replicarea VHB[10].

Tratament

Tratamentul antiviral pentru hepatita cronică cu VHD este realizat prin administrarea de IFN-α2a pegilat (180 µg/săptămână) sau IFN-α2b (1,5 µg/kg/săptămână) timp de 48 de săptămâni[10]. Rata de răspuns virusologic este de 50%, dar doar 25% dintre pacienți prezintă ARN-VHD nedetectabil la 24 de săptămâni după tratament[10]. Durata lungă a tratamentului poate crește rata de răspuns virusologic. În 2020 a fost aprobat în Europa un medicament care blochează intrarea în celulă a VHD, bulevirtida[11]. Acesta este recomandat ca tratament la pacienții cu boală hepatică cronică compensată. Studiile clinice de faza II/III au demonstrat potența activității antivirale prin reducerea semnificativă a ARN-VHD în 24-48 de săptămâni de la inițiere, însă fără efect asupra titrurilor de Ag HBs[11]. Tratamentul constă în administrarea continuă de bulevirtidă 2 mg/zi subcutanat, deoarece întreruperea tratamentului duce la creșterea viremiei[11].

Prevenție

Infecția cu VHD poate fi prevenită prin prevenția primară a infecției cu VHB, deoarece indivizii care sunt protejați împotriva VHB nu pot fi infectați cu VHD[3,11]. Purtătorii cronici de Ag HBs necesită măsuri standard de igienă și un comportament adecvat pentru a preveni suprainfecția cu VHD[2,10]. Odată apărută infecția acută cu VHD, nu mai există nicio strategie de prevenție secundară[3,11].

HEPATITA CRONICĂ CU VHE

În general, infecția cu VHE este autolimitată, însă infecția cronică, cu evoluție rapidă către ciroză poate surveni la pacienții cu transplant, neoplazii hematologice care necesită chimioterapie, infecție cu HIV sau prin reactivarea unui virus latent din cauza imunosupresiei sau infecției transmise în momentul transplantului[12]. În Marea Britanie, aproximativ unul din 3 000 de donatori de sânge au ARN-VHE pozitiv, chiar dacă ei sunt seronegativi în marea majoritate a cazurilor și pot transmite infecția prin produse de sânge în procentaj de 40%[1,12].

Manifestări clinice

Diagnosticul de hepatită acută este stabilit prin decelarea anticorpilor IgM anti-VHE. ARN-VHE poate fi decelat în sânge sau în materiile fecale, însă viremia este tranzitorie[12]. Pacienții cu transplant de organe solide și infecție cronică cu VHE prezintă în mod repetat anticorpi anti-VHE și ARN-VHE decelabili în sânge[1].

Tratament. Prevenție

Nu există tratament pentru hepatita cronică cu VHE. Ribavirina 600 mg/zi a fost folosită pe loturi mici de pacienți. Aproximativ 1/3 din pacienți pot prezenta clearance viral prin reducerea imunosupresiei. Ideal este ca pacientul care așteaptă un transplant sau are tratament imunosupresor să fie vaccinat împotriva infecției cu VHE[1].

HEPATITA AUTOIMUNĂ

Definiție

Hepatita autoimună este definită ca inflamația cronică a ficatului prin dezvoltarea de autoanticorpi și titruri crescute de imunoglobuline[13].

Epidemiologie

Debutul este frecvent la vârste de 15-25 de ani sau între 45 și 60 de ani, boala fiind mai frecventă la femei. Incidența este de aproximativ 1,7 la o populație de 100 000/an[13]. Alături de ciroza biliară primitivă și colangita sclerozantă, hepatita autoimună reprezintă a treia cauză de boală hepatică autoimună[1,13].

Fiziopatologie

Se crede că anumite persoane au predispoziție genetică pentru dezvoltarea unei reacții autoimune împotriva hepatocitelor normale sau sunt expuse la agenți neidentificați care stimulează procesele autoimune împotriva antigenelor hepatice[13,14]. Se asociază frecvent cu HLA I B8, HLA II DR3 și DR52a. La asiatici, hepatita autoimună se asociază cu HLA DR 4[1,13].

Manifestări clinice

Hepatita autoimună este mai severă la debut decât hepatitele cronice cu VHB sau VHC și progresează către boală cronică dacă nu este tratată. Uneori poate fi diagnosticată la indivizi aparent sănătoși, care prezintă valori crescute ale transaminazelor[1,13]. Frecvent, pacienții prezintă fatigabilitate și icter. Boala severă sau avansată asociază valori crescute ale bilirubinei sau ale fosfatazei alcaline[13]. De asemenea, prezintă titruri mari ale gama globulinelor, în special imunoglobulinele G, precum și autoanticorpi[13]. Hepatita autoimună tip 1 este caracterizată de prezența de titruri ale autoanticorpilor antinucleari, anti-fibră musculară netedă și anti-receptor al sialoglicoproteinei ≥1:80[1,13]. Hepatita autoimună tip 2 este caracterizată de prezența anticorpilor anti-ficat-rinichi microzomali 1 și anti-citosol 1, fără anticorpi antimitocondriali[1,13]. Biopsia hepatică stabilește diagnosticul pentru toate tipurile de hepatită autoimună, excepție făcând cazurile în care se decelează doar infiltrate plasmocitare[13].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial include hepatita indusă medicamentos[13].

Tratament

Inițierea tratamentului cu prednison în doze de 20-30 mg/zi induce remisiunea rapidă a manifestărilor clinice și scăderea transaminazelor. Evoluția către normal a transaminazelor variază de la una la 3 luni[13]. Formele severe de boală pot necesita doze mari de prednison[13]. Absența răspunsului biochimic la tratament necesită reevaluarea diagnosticului[13]. Pentru a preveni reacțiile adverse ale corticoizilor pe termen lung, se recomandă administrarea azatioprinei în doze de 50-100 mg/zi, la două săptămâni de la inițierea corticoterapiei[13]. Pentru menținerea remisiunii se recomandă administrarea indefinită de prednison 5-10 mg/zi, asociată cu azatioprină 50-150 mg/zi[13]. Micofenolat mofetil poate fi folosit la pacienții care nu tolerează azatioprina[1]. Dozele de imunusupresoare trebuie individualizate pentru obținerea și menținerea valorilor normale ale ALT și imunoglobulinelor G[13]. Se poate încerca întreruperea tratamentului de menținere la 3 ani de la inducerea remisiunii, însă recurența este severă și uneori fatală. Aceasta poate surveni la săptămâni sau luni de la întreruperea tratamentului[1,13].

Prognostic

Prognosticul este corelat cu evoluția histologică a bolii[13]. Pacienții care au un răspuns bun la tratamentul inițial pot avea o evoluție favorabilă. Pacienții care evoluează către boală cronică hepatică necesită transplant hepatic[13].

BOALA HEPATICĂ CRONICĂ CRIPTOGENICĂ

Definiție

Diagnosticul de boală hepatică cronică criptogenică se referă la patologia hepatică cronică sau la ciroza a cărei cauză nu poate fi identificată, după ce s-au exclus hepatitele virale, hepatita autoimună, steatohepatita, boala hepatică alcoolică, hepatita indusă medicamentos sau de cauză metabolică[1,14,15]. Testele includ determinarea serică a α_1-antitripsinei, fierului, ceruloplasminei și a concentrațiilor urinare și hepatice de cupru. Steatohepatita non-alcoolică poate să fie sau să nu fie asociată obezității[1,14,15].

Bibliografie

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. 2019. ISBN 9780323532662
2. Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol.* 2022;28(14):1405–29.
3. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–98.
4. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New approaches to chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(1):55–69.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–99.
6. Wang G, Duan Z. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(5):769-791.
7. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398.
8. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–218.
9. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686–721.
10. Lok AS, Negro F, Asselah T, et al. Endpoints and new options for treatment of chronic hepatitis D. *Hepatology.* 2021;74(6):3479–85.
11. Soriano V, Moreno-Torres V, Treviño A, et al. Bulevirtide in the treatment of hepatitis delta: drug discovery, clinical development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:155–66.
12. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, et al. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(6):1256–71.
13. Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, et al. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004.
14. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671–722.
15. Nalbantoglu I, Jain D. Cryptogenic cirrhosis: Old and new perspectives in the era of molecular and genomic medicine. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(6):389–94.

Capitolul 40
Ciroza hepatică

Adina Mihaela Purcăreanu, Narcisa Vârtopeanu, Cătălin Bușe

Definiție

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al oricărei hepatopatii cronice și este caracterizată de înlocuirea arhitecturii lobulare specifice ficatului cu noduli de regenerare înconjurați de benzi de fibroză. Acest proces afectează parenchimul hepatic în întregime și este ireversibil.

Date epidemiologice

Din cauza perioadei lungi în care pacienții sunt asimptomatici, evaluarea prevalenței și incidenței este dificilă. Se estimează că prevalența mondială pentru boala hepatică cronică și ciroză este de 100 de cazuri la 100 000 de subiecți, dar există diferențe importante ale prevalenței în funcție de arealul geografic.[1]

Ciroza hepatică este responsabilă pentru 800 000 de decese anual la nivel mondial. În SUA au loc aproximativ 40 000 de decese anual din cauza cirozei hepatice, care a reprezentat a 11-a cauză de deces în anul 2017.[1]

Etiopatogenie

Cele mai comune cauze ale cirozei sunt boala hepatică alcoolică și hepatita virală cronică C. Acestea sunt urmate de steatohepatita asociată disfuncției metabolice (MASH) și hepatita virală cronică B. Printre cauzele mai puțin comune se regăsesc colangita sclerozantă primară, colangita biliară primară, hepatita autoimună, hemocromatoza, boala Wilson și deficitul de α_1-antitripsină (Tabelul 1).[2]

După excluderea tuturor cauzelor posibile, ciroza poate fi clasificată drept criptogenică. Multe dintre acestea sunt considerate secundare MASH.[2]

La baza procesului de generare a fibrozei hepatice stă celula stelată hepatică (Ito). Aceasta este o celulă perisinusoidală care se află la nivelul spațiului Disse (între celulele endoteliale sinusoidale și hepatocite). În mod normal, celula stelată hepatică este implicată în depozitarea de retinoizi, dar prin activare își pierde depozitele, proliferează și secretă componente ale matricei extracelulare (colagen de tip I și III, proteoglicani și glicoproteine). Prin activare, celula stelată devine miofibroblast contractil. Activarea apare ca răspuns la diverși factori care produc lezarea ficatului (Tabelul 1). Sinusoidele hepatice, spre deosebire de alte tipuri de capilare, nu au membrană bazală. Între celulele endoteliale există fenestrații largi (diametrul 100–200 nm) ce permit trecerea unor molecule cu greutate moleculară mare. Procesul de fibrozare ce apare în ciroză determină depunerea de colagen la nivelul spațiului Disse și duce la defenestrarea sinusoidelor hepatice („capilarizarea“ sinusoidelor). Prin pierderea fenestrațiilor se produce alterarea schimburilor dintre plasmă și hepatocite. Modificarea structurii normale a sinusoidelor hepatice conduce la reducerea diametrului acestora, care este accentuată suplimentar de contracția celulei stelate.[2]

TABELUL 1. Etiologia cirozei (adaptat după [2])

Cauze comune	Alte cauze (<2%)
Boala hepatică alcoolică Hepatita virală cronică C Hepatita virală cronică B Steatohepatita asociată disfuncției metabolice (MASH)	Afecțiuni colestatice și autoimune: • colangita biliară primară • colangita sclerozantă primară • hepatita autoimună
	Obstrucții biliare intra-/extrahepatice: • mecanice • atrezie biliară • fibroza chistică
	Afecțiuni metabolice: • hemocromatoza • boala Wilson • deficitul de α_1-antitripsină • abetalipoproteinemia • porfiria • bolile de depozit ale glicogenului
	Obstrucția circulației venoase hepatice: • sindromul Budd-Chiari • boala veno-ocluzivă • insuficiența cardiacă dreaptă
	Diverse: • toxine și medicamente/droguri • bypass intestinal

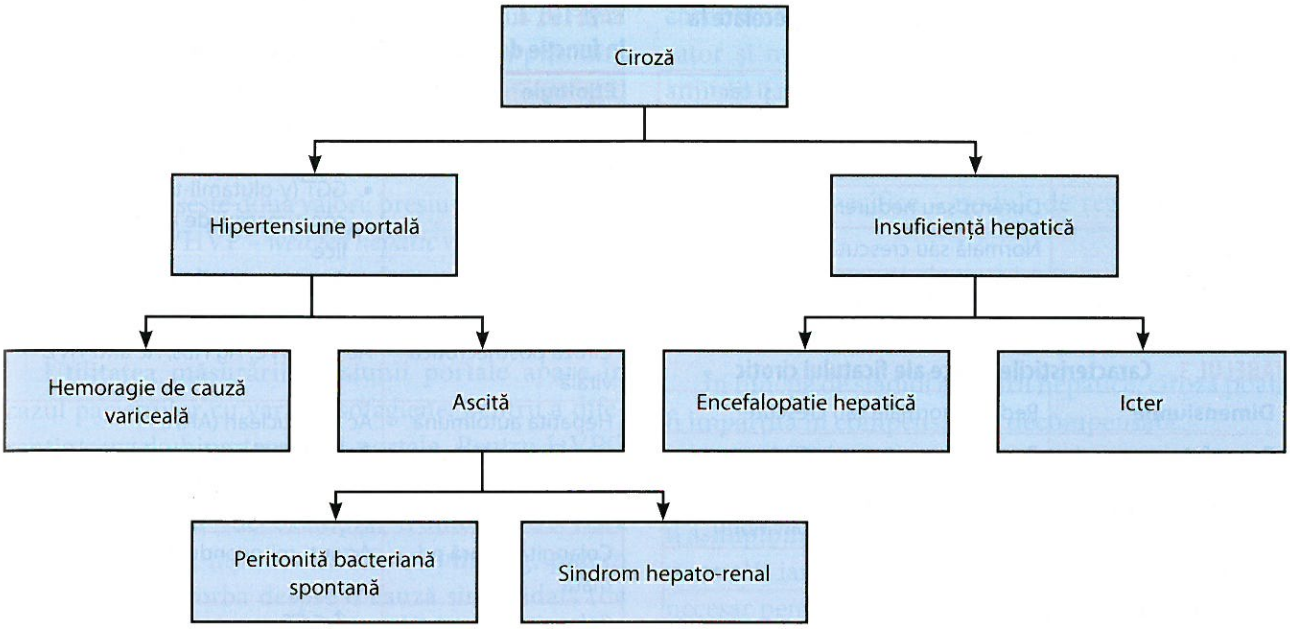


FIGURA 1. Complicațiile determinate de hipertensiunea portală și insuficiența hepatică (Adaptat după [2]).

Afectarea cronică a parenchimului hepatic duce la modificarea arhitecturii lobulare normale, cu apariția nodulilor de regenerare înconjurați de benzi fibroase și distorsionarea vascularizației.[2]

Cele două mari consecințe ale procesului de fibroză hepatică descris anterior sunt hipertensiunea portală și insuficiența hepatică (Fig. 1).[2]

Mecanismul inițial implicat în apariția hipertensiunii portale este creșterea rezistenței la nivelul sinusoidelor hepatice[2]. Aceasta apare secundar:

a) procesului de fibrozare de la nivelul spațiului Disse;
b) compresiunii realizate de nodulii de regenerare asupra sinusoidelor hepatice;
c) vasoconstricției la nivelul circulației intrahepatice (deficit de monoxid de azot – NO, exces de vasoconstrictoare).

Vena portă este formată prin unirea următoarelor trei vene: vena mezenterică superioară, vena mezenterică inferioară și vena splenică. Presiunea crescută din circulația portală determină creșterea retrogradă a presiunii în vena splenică. Consecința acestui efect este creșterea în dimensiuni a splinei și sechestrarea la nivelul acesteia a trombocitelor, precum și a celorlalte celule sangvine. Trombocitopenia poate fi primul semn de hipertensiune portală, fiind secundară hipersplenismului.[2, 3]

Ciroza este caracterizată de circulație hiperdinamică, rezultată din vasodilatația sistemică și retenția hidro-salină. Principalul factor ce conduce la vasodilatație extrahepatică (sistemică, inclusiv în teritoriul splanhnic) este secreția crescută de NO. În schimb, secreția de NO la nivel intrahepatic este scăzută și balanța înclină în favoarea vasoconstricției.[3]

Vasodilatația sistemică, prin scăderea volumului sangvin circulant efectiv, duce la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Activarea acestuia determină retenție hidro-salină, creșterea volumului sangvin și, în final, apariția unei circulații sangvine hiperdinamice.[2, 3]

Creșterea presiunii în circulația portală determină inversarea fluxului sangvin al venelor ce drenează în aceasta, cu apariția șunturilor porto-sistemice, care nu sunt suficiente pentru a produce decompresiunea circulației portale și oferă o rezistență suplimentară pentru fluxul sangvin. Un alt motiv pentru care nu se poate realiza decompresiunea circulației portale prin colateralele dezvoltate este aportul sangvin crescut în sistemul portal din cauza vasodilatației splanhnice.[2]

Circulația hiperdinamică menține hipertensiunea portală și conduce în timp la apariția și creșterea varicelor în orice segment al tubului digestiv.[2, 4]

Tabloul clinic

Manifestările clinice în ciroză sunt numeroase și pot fi clasificate în:

1. Generale și nespecifice: fatigabilitate, scădere ponderală, edeme, prurit, reducerea libidoului sau inversarea ritmului somn-veghe.[2,4]
2. Digestive: hipertrofie parotidiană bilaterală (consum de băuturi alcoolice), ficat cirotic (Tabelele 2, 3), splenomegalie, hemoragie gastrointestinală (varice esofagiene/gastrice, colopatie portal-hipertensivă), litiază biliară.[2,4]

TABELUL 2. Caracteristicile clinice ale ficatului decelate la examenul obiectiv

Dimensiunile	Diametrele antero-hepatic și cardio-hepatic
Suprafața	Regulată sau neregulată
Sensibilitatea	Dureros sau nedureros
Consistența	Normală sau crescută
Marginea inferioară	Ascuțită sau rotunjită

TABELUL 3. Caracteristicile clinice ale ficatului cirotic

Dimensiunile	Reduse, normale sau crescute
Suprafața	Regulată sau neregulată
Sensibilitatea	Nedureros (apariția durerii ridică suspiciunea de hepatocarcinom)
Consistența	Crescută
Marginea inferioară	Ascuțită

3. Pulmonare: hidrotorax hepatic, sindrom hepato-pulmonar.[4]
4. Cardiace: circulație hiperchinetică, ce poate induce cardiomiopatie cirotică.[2,4]
5. Renale: sindrom hepato-renal, hiperaldosteronism secundar.[2,4]
6. Neurologice: encefalopatie hepatică, cele din boala Wilson, neuropatia periferică la alcoolici.[2,4]
7. Endocrinologice: hipogonadism – atrofie testiculară și sterilitate, hiperestrogenism – ginecomastie, pierderea pilozității axilare și toracice.[4]
8. Dermatologice: eritem palmar, steluțe vasculare, contractură Dupuytren, leuconichie, hipocratism, icter, buze carminate, circulație colaterală abdominală (*caput medusae* și cavo-cavă).[2,4]
9. Musculo-scheletale: reducerea masei musculare până la cașexie, hernie ombilicală.[4]
10. Hematologice: paloare (anemia din hipersplenismul sever), echimoze.[4]

Investigații paraclinice

Analizele de laborator

Pot fi normale în cazul cirozei compensate.

Trombocitopenia (<150 000/mm^3) este cel mai sensibil și mai specific semn sugestiv pentru ciroză în cazul pacienților cunoscuți cu hepatopatie cronică.[2] Aceasta este secundară hipersplenismului determinat de hipertensiunea portală. Pancitopenia poate fi regăsită în cazul hipersplenismului sever. Modificările analizelor de laborator sugestive pentru alterarea funcției de sinteză a parenchimului hepatic sunt hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia și creșterea INR. Alte modificări regăsite în cadrul cirozei pot consta în creșterea aminotransferazelor (ALT – alanin-aminotransferaza, AST – aspartat-aminotransferaza), a γ-glutamiltransferazei (GGT), fosfatazei alcaline (FA) și α-fetoproteinei.[2, 4]

TABELUL 4. Modificările specifice ale analizelor de laborator în funcție de etiologia cirozei (Adaptat după [4])

Etiologie	Markeri biologici
Ciroza etilică	• VEM (volumul eritrocitar mediu) în deficitul de folați • GGT (γ-glutamil-transferaza) la consumatorii de băuturi alcoolice • AST/ALT >2 în hepatita alcoolică asociată cirozei
Ciroza postnecrotică virală	Ac anti-HVC, Ag HBs, Ac anti-HVD
Hepatita autoimună	Ac antinucleari (ANA) Ac anti-fibră musculară netedă (ASMA – *anti-smooth muscle antibodies*)
Colangita biliară primară	Ac anti-mitocondriali (M_2)
Colangita sclerozantă primară	• ↑ GGT • ↑ fosfataza alcalină
Hemocromatoza	Sideremia, feritina, capacitatea totală de legare a Fe
Boala Wilson	Cuprul urinar, ceruloplasmina serică
Deficitul de α_1-antitripsină	α_1-antitripsina serică

În funcție de etiologia cirozei, se pot regăsi modificări specifice (Tabelul 4).[2, 4]

Investigațiile imagistice

Modalitățile imagistice care pot ajuta în diagnosticul cirozei includ ecografia abdominală, tomografia computerizată (CT) a abdomenului și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a abdomenului.[2,4]

Ecografia abdominală poate pune în evidență un ficat cu structură fin granulară, margini neregulate și dimensiuni variabile. Alte modificări ecografice care se mai pot întâlni la pacienții cirotici sunt creșterea diametrului venei splenice, splenomegalia, dublul contur al colecistului (datorită varicelor din peretele colecistului) și prezența lichidului de ascită.[2,4]

CT și IRM pot pune în evidență un ficat cu dimensiuni scăzute, contur neregulat și structură nodulară. Mai pot fi evidențiate și modificări secundare hipertensiunii portale: prezența circulației colaterale și splenomegalia.[2,4]

Gradul fibrozei hepatice poate fi apreciat prin multiple metode noninvazive (FibroScan, FibroMax, ARFI – *Acoustic Radiation Force Impulse*).[2]

Măsurarea presiunii portale

Poate fi realizată prin metode directe și indirecte.

a. Metodele directe implică cateterizarea venei porte și pot fi grevate de multiple complicații.[2]

b. Cateterizarea venei hepatice este modul cel mai simplu și sigur de măsurare indirectă a presiunii portale. Pentru măsurarea presiunii din sistemul port se utilizează gradientul de presiune venoasă hepatică (HVPG – *hepatic venous pressure gradient*), ce folosește două valori: presiunea sinusoidală estimată (WHVP – *wedged hepatic venous pressure)* și presiunea din vena cavă inferioară (FHVP – *free hepatic venous pressure*; utilizată ca referință).[2,5]

Utilitatea măsurării presiunii portale apare în cazul pacienților cu varice esofagiene, pentru a diferenția cauzele hipertensiunii portale. Pentru HVPG ≤5 mm Hg (normal), cauza hipertensiunii portale este prehepatică (de exemplu, tromboza de venă portă). În cazul în care HPVG ≥6 mm Hg, putem afirma că este vorba despre o cauză sinusoidală (de exemplu, ciroza) sau post-sinusoidală (de exemplu, boala veno-ocluzivă hepatică).[2,5]

Pacienții cu ciroză au HVPG ≥6 mm Hg, dar hipertensiunea portală semnificativă clinic apare la HVPG ≥10 mm Hg. HVPG >20 mm Hg în cazul pacienților cu hemoragie digestivă variceală prezice recurența hemoragiei.[5]

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de ciroză este în principal clinic. Analizele de laborator, imagistica abdominală, cuantificarea noninvazivă a fibrozei hepatice și biopsia hepatică aduc informații suplimentare în diagnosticul și stadializarea cirozei.[2,4]

Deși există numeroase manifestări clinice care pot indica diagnosticul de ciroză, pacienții aflați în stadiul de ciroză compensată pot fi asimptomatici. În acest caz, diagnosticul poate fi sugerat prin analize de laborator, imagistică abdominală pentru alte indicații, endoscopie digestivă superioară (varice esofagiene, gastropatie portal-hipertensivă), intraoperator (ficat nodular) sau necropsie.[4]

Evaluarea completă pentru posibilul diagnostic de ciroză trebuie efectuată în cazul pacienților cunoscuți cu afectare hepatică cronică.

Biopsia hepatică reprezintă standardul de aur în diagnosticul cirozei, dar aceasta este rareori efectuată, datorită posibilității de a confirma diagnosticul prin coroborarea examenului clinic, analizelor de laborator și metodelor imagistice abdominale.[2] Trebuie amintit faptul că biopsia hepatică este o procedură invazivă și există riscul de rezultate fals negative (zona biopsiată de dimensiuni reduse ce nu conține modificările specifice – noduli de regenerare, benzi de fibroză).

Clasificarea bolii

În funcție de stadiul afectării hepatice, ciroza poate fi împărțită în compensată și decompensată.

I. Stadiul de **ciroză compensată** este caracterizat de lipsa complicațiilor. În acest stadiu, pacientul poate fi asimptomatic.[2] Funcția de sinteză este în mare parte normală, iar hipertensiunea portală nu atinge pragul necesar pentru dezvoltarea varicelor sau ascitei.[5]

II. Stadiul de **ciroză decompensată** este stadiul avansat al afectării hepatice, caracterizat de agravarea hipertensiunii portale, precum și scăderea funcției de sinteză a parenchimului hepatic. În acest stadiu apar complicațiile specifice: hemoragia digestivă de cauză variceală, ascita, encefalopatia hepatică și icterul.[2,4,5]

Spre deosebire de complicațiile menționate anterior, carcinomul hepatocelular poate apărea în orice stadiu al cirozei.[2]

Tratament

Tratamentul cirozei compensate vizează prevenirea/întârzierea decompensării. Acest deziderat poate fi realizat prin atitudini terapeutice precum oprirea consumului de băuturi alcoolice, tratamentul antiviral împotriva virusurilor hepatitice B și C, evitarea medicamentelor hepatotoxice sau tratamentul sindromului metabolic.[2,4,5,6]

Conduita terapeutică specifică fiecărei complicații va fi discutată în cadrul secțiunii corespunzătoare.

Evoluție, Complicații

Pe măsură ce boala avansează, hipertensiunea portală se agravează, iar funcția hepatică se deteriorează. În cele din urmă, acestea duc la apariția complicațiilor, moment ce marchează trecerea de la ciroză compensată la ciroză decompensată.[2]

DE REȚINUT

- Ciroza este caracterizată de distorsionarea arhitecturii lobulare specifice, iar consecințele acestor modificări sunt hipertensiunea portală și insuficiența hepatică.
- Prevenția cirozei este abordarea terapeutică cu cele mai bune rezultate; stabilirea etiologiei poate îmbunătăți prognosticul bolii de ficat prin tratarea cauzei, chiar și în stadiul de ciroză.
- Ciroza este în principal un diagnostic clinic, investigațiile paraclinice fiind complementare.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Hipertensiunea portală se definește prin HVPG $\geq$6 mm Hg și este calculată prin diferența dintre presiunea sinusoidală estimată (WHVP - *wedged hepatic venous pressure)* și presiunea din vena cavă inferioară (FHVP - *free hepatic venous pressure*; utilizată ca referință).[2,4,5]

Vena portă drenează sângele neoxigenat din cea mai mare parte a tubului digestiv. Vena mezenterică superioară drenează sângele neoxigenat de la intestinul subțire, capul pancreasului, colonul ascendent și o parte din colonul transvers.[6] Vena splenică drenează splina, corpul și coada pancreasului și, de asemenea, la nivelul ei ajunge și sângele neoxigenat de la restul colonului transvers, colonul descendent și 2/3 superioare ale rectului, prin intermediul venei mezenterice inferioare.[6]

Cauzele hipertensiunii portale pot fi prehepatice, intrahepatice și posthepatice (Tabelul 5). Cauzele prehepatice sunt responsabile de afectarea sistemului venos portal înainte de intrarea în ficat și sunt reprezentate de tromboza venei porte sau a venei splenice. Sindromul Budd-Chiari, boala veno-ocluzivă și insuficiența cardiacă congestivă severă sunt cauze posthepatice de hipertensiune portală. În peste 95% din cazuri, hipertensiunea portală se datorează afectării intrahepatice, ciroza fiind cea mai frecventă cauză.[2,4,5,6]

În ciroză, mecanismele care determină apariția hipertensiunii portale sunt creșterea fluxului sangvin portal și creșterea rezistenței vasculare intrahepatice față de fluxul sangvin portal.[2]

Depunerea țesutului fibros, compresiunea ulterioară dată de nodulii de regenerare și vasoconstricția activă determinată de scăderea nivelului de oxid nitric intrahepatic și activitatea substanțelor vasconstrictoare cauzează creșterea rezistenței vasculare sinusoidale.[2]

În etapa precoce a dezvoltării hipertensiunii portale, splina se mărește în volum, sechestrează trombocitele, conducând la hipersplenism, iar vasele de sânge care drenau în circulația portală vor șunta sistemul portal prin intermediul colateralelor porto-sistemice și vor contribui suplimentar la creșterea fluxului sangvin splanhnic și implicit a rezistenței portale. În hipertensiunea portală există un paradox între producția excesivă a oxidului nitric la nivel extrahepatic, care conduce la vasodilatație splanhnică, și creșterea fluxului de sânge și scăderea oxidului nitric intrahepatic, care determină vasoconstricție și creșterea rezistenței intrahepatice.[3] În plus, există și vasodilatație sistemică, responsabilă de scăderea volumului de sânge efectiv, ce determină activarea ulterioară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, retenția de sodiu, expansiunea volumului plasmatic și dezvoltarea stării circulatorii hiperchinetice. Varicele esofagiene, hemoragia variceală, ascita și hipersplenismul sunt consecințe directe ale hipertensiunii portale și ale stării circulatorii hiperchinetice.[2,3]

TABELUL 5. Clasificarea hipertensiunii portale (adaptat după [3,5])

Prehepatică
- Tromboza de venă portă
- Tromboza de venă splenică
- Splenomegalia masivă (sindromul Banti)

Intrahepatică
- Presinusoidală
  - Schistosomiaza
  - Fibroza hepatică congenitală
- Sinusoidală
  - Ciroza (cea mai frecventă)
  - Hepatita alcoolică
- Postsinusoidală
  - Obstrucția sinusoidală hepatică (sindromul veno-ocluziv)

Posthepatică
- Sindromul Budd-Chiari
- Cauze cardiace:
  - Cardiomiopatia restrictivă
  - Pericardita constrictivă
  - Insuficiența cardiacă congestivă severă

VARICELE ESOFAGIENE ȘI HEMORAGIA VARICEALĂ

Varicele pot apărea oriunde de-a lungul tractului gastrointestinal, inclusiv la nivelul intestinului subțire și rectului. Formarea varicelor gastro-esofagiene este direct atribuită dezvoltării vaselor colaterale porto-sistemice gastro-esofagiene, drept consecință a creșterii presiunii portale.[4] Vasele colaterale se dezvoltă prin următoarele procese: vasodilatația colateralelor preexistente, remodelarea vasculară a vaselor existente și angiogeneza (formarea *de novo* a unor vase).[6]

Hemoragia variceală reprezintă o complicație gravă, care amenință viața.

Se estimează că majoritatea pacienților cirotici dezvoltă varice esofagiene de-a lungul vieții. Jumătate din pacienții nou-diagnosticați cu ciroză prezintă varice esofagiene, iar riscul crește de la 40% la pacienții cu ciroză Child A la 85% la pacienții cu ciroză Child C.[2]

Varicele esofagiene sunt prezente la 30-40% din pacienții cu ciroză compensată și la 60% din pacienții cu ascită.[6] Aproximativ 30% dintre pacienții cu varice vor prezenta hemoragie variceală.[4]

Etiopatogenie

Varicele esofagiene reprezintă o complicație a cirozei, rezultând ca urmare a hipertensiunii portale. Inițial, formarea colateralelor esofagiene depinde de gradientul presional venos hepatic, fiind necesară o valoare de peste 10-12 mm Hg.[4,6] Circulația hiperchinetică determină dilatarea și creșterea varicelor, cu posibilitatea rupturii și sângerării. Un gradient mai mare de 12 mm Hg se asociază cu un risc crescut de sângerare variceală.[4]

Manifestări clinice

Hematemeza, melena și/sau hematochezia (sângerare masivă) fac parte din tabloul clinic al hemoragiei din varicele gastro-esofagiene.[4]

Semnele clinice care pot apărea ca urmare a hemoragiei variceale sunt reprezentate de paloarea tegumentelor și mucoaselor, extremități reci din cauza vasoconstricției periferice, tahicardie sinusală și hipotensiune arterială. Scăderea cu >10 mm Hg a tensiunii arteriale și/sau creșterea cu >20 bpm a frecvenței cardiace la trecerea din clinostatism în ortostatism semnalează decompensarea hemodinamică.[5]

Investigații paraclinice

Endoscopia digestivă superioară este utilizată atât în screeningul varicelor gastro-esofagiene la pacienții cirotici, în diagnosticul hemoragiei din varicele gastro-esofagiene, cât și ca metodă terapeutică a sângerării variceale.[4]

Diagnosticul pozitiv

Endoscopia digestivă superioară reprezintă principala metodă în identificarea varicelor gastro-esofagiene, iar acestea pot fi clasificate înfuncție de aspectul endoscopic (Tabelul 6).[4]

Riscul de resângerare este crescut la pacienții care la endoscopia digestivă superioară au sângerare activă, pete roșii și/sau cheag la nivelul varicelor.[4,6]

Diagnosticul diferențial

Alte afecțiuni care pot determina hemoragie digestivă superioară la pacienții cirotici sunt ulcerul peptic (mai frecvent la cirotici decât în populația generală), sindromul Mallory-Weiss (mai frecvent la alcoolici), esofagita de reflux și altele.[4]

TABELUL 6. Clasificarea varicelor esofagiene[4]

Varice mici • Diametrul <5 mm • +/- pete roșii, dungi roșii longitudinale
Varice mari • Diametrul >5 mm • +/- pete roșii, dungi roșii longitudinale

Principalele două cauze de hemoragie digestivă superioară la pacienții cu ciroză sunt varicele esofagiene și ulcerul peptic.[4]

Tratament

Tratamentul hemoragiei variceale cuprinde două categorii principale: tratamentul profilactic și tratamentul hemoragiei variceale acute.[2,6]

1. ***Tratamentul profilactic al hemoragiei variceale*** este de două tipuri: primar și secundar.[6]

În ceea ce privește profilaxia primară, este necesar screeningul endoscopic al pacienților cirotici, pentru evidențierea semnelor hipertensiunii portale (varice esofagiene, varice gastrice, gastropatie portal-hipertensivă). Prezența acestora recomandă administrarea de β-blocante neselective (propranolol sau nadolol) ori ligatura varicelor la pacienții cu risc crescut de sângerare (varice mari, pete sau dungi roșii longitudinale pe suprafața varicelor).[4,5,6]

β-blocantele neselective reduc presiunea portală prin vasoconstricție splanhnică și scăderea fluxului venos portal. Dozele de propranolol trebuie repartizate în mai multe prize pe zi (3-4), ajungând la cea mai mare doză tolerată (40-120 mg/zi). Se urmărește scăderea frecvenței cardiace cu 25%, aceasta demonstrând eficiența asupra scăderii presiunii portale. Carvedilolul, β-blocant neselectiv, are efect asupra scăderii presiunii portale, este superior bandării endoscopice și este recomandat la pacienții care nu răspund la propranolol. La doze de 12,5 mg/zi are efect vasodilatator, de aceea nu se recomandă utilizarea acestuia la pacienții cu ascită. Contraindicațiile majore ale administrării de β-blocante neselective sunt hipotensiunea arterială, bradicardia sinusală, blocurile atrio-ventriculare, bronhospasmul, arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare.[2,5,6]

Bandarea endoscopică este metoda prin care varicele esofagiene sunt obliterate prin plasarea de inele constrictive la nivelul acestora, în ședințe repetate. Nu are efect asupra scăderii presiunii portale, însă este la fel de eficace ca și terapia cu β-blocante neselective pentru prevenirea episodului de hemoragie variceală și este recomandată pacienților cu contraindicații majore pentru β-blocantele neselective. Se poate asocia cu formarea de ulcere induse de bandare, care pot sângera.[6]

Profilaxia secundară cuprinde atât ligatura endoscopică, care se repetă la fiecare 2-4 săptămâni până când varicele sunt obliterate, cât și administrarea de β-blocante neselective (propranolol sau nadolol) în doza maximă tolerată.[2,4]

Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS) reprezintă o metodă nechirurgicală care constă în crearea unui șunt între vena portă și vena hepatică. Complicațiile TIPS sunt apariția sau agravarea encefalopatiei hepatice, hemoliza, insuficiența cardiacă și disfuncțiile șuntului. Contraindicațiile TIPS sunt: scorul Child-Pugh >11 și/sau scorul MELD >15 și/sau bilirubina totală >3 mg/dl; de asemenea, pacienții cu vârsta peste 70 de ani sau cu insuficiență cardiacă.[6]

Montarea TIPS în episodul hemoragic acut nu necesită efectuarea ulterioară de ligatură endoscopică sau administrarea de β-blocante neselective, ci doar efectuarea periodică a examinării Doppler pentru verificarea șuntului.[5]

În prezent se preferă stenturile acoperite cu politetrafluoroetilenă, întrucât prezintă diminuarea ratei de ocluzie și de apariție a encefalopatiei hepatice. TIPS sau realizarea chirurgicală a șuntului porto-sistemic se preferă la pacienții cu sângerare persistentă ori recurentă, în ciuda medicației combinate (terapie endoscopică și β-blocante neselective).[5,6]

De asemenea, profilaxia primară și secundară se aplică și la pacienții cu sângerare din gastropatia portal-hipertensivă sau din varicele gastrice (varicele gastrice sunt localizate sub joncțiunea eso-gastrică).[4]

2. ***Tratamentul hemoragiei variceale acute*** se efectuează în secția de terapie intensivă și cuprinde resuscitarea volemică cu transfuzii de sânge (hemoglobina-țintă 7-8 g/dl, Ht 25%), evitarea utilizării soluțiilor saline în exces (determină creșterea presiunii în varicele esofagiene, agravează formarea ascitei și duc la supraîncărcarea volemică) și corectarea coagulopatiei cu plasmă proaspătă congelată.[4]

Controlul hemoragiei variceale active se realizează cu vasoconstrictoare, inițiate la momentul internării și administrate timp de 2-5 zile (terlipresină, somatostatină, octreotidă) și terapie endoscopică.[5,6]

Ligatura varicelor esofagiene este metoda preferată și este eficace în peste 90% din hemoragiile prin ruptura varicelor esofagiene; este necesar să fie repetată până când este realizată obliterarea tuturor varicelor. Această metodă devine mai puțin eficientă în cazul pacienților cu varice esofagiene extinse la nivelul regiunii proximale a stomacului. În cazul unei sângerări variceale puternice, se poate efectua inițial scleroterapie cu moruat de sodiu sau alcool absolut.[4,5]

Există situații în care administrarea de vasoconstrictoare și ligatura endoscopică a varicelor esofagiene nu sunt eficiente, sângerarea continuând, și astfel se preferă o etapă intermitentă până la realizarea unei terapii definitive, și anume montarea unui stent esofagian care pare a fi mai eficientă decât sonda Sengstaken-Balkemore. Aceasta din urmă trebuie folosită pe termen scurt, în caz contrar (>24 de ore) este posibil să apară complicații (aspirație, ulcer, necroză sau perforație esofagiană).[4,6,7]

Administrarea antibioterapiei profilactice în vederea prevenției infecțiilor bacteriene (peritonita bacteriană spontană, chiar și la pacienții care nu au ascită, pneumonie, celulită și infecții urinare) reprezintă o altă etapă a managementului medical al hemoragiei variceale acute.[4] Antibioterapia profilactică este unul din factorii majori care a contribuit la scăderea mortalității post-hemoragie variceală și a riscului de resângerare variceală. Se recomandă administrarea de ciprofloxacină 400 mg i.v., levofloxacină 500 mg/zi i.v. sau norfloxacină 400 mg × 2/zi, timp de 7 zile, iar în cazul pacienților cu boală hepatică avansată (malnutriție, ascită, encefalopatie, icter) sau cu antibioterapie profilactică anterioară cu norfloxacină se recomandă administrarea de ceftriaxonă 1g/zi i.v. sau cefotaximă 1g × 2/zi i.v., timp de 7 zile.[6]

Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular reprezintă o alternativă pentru pacienții la care terapia standard a eșuat și cei cu varice gastrice care continuă să sângereze. Montarea preventivă a TIPS se asociază cu scăderea ratei de eșec și creșterea semnificativă a supraviețuirii la ciroticii Child C și Child B cu sângerare activă la endoscopie, dar trebuie evaluat beneficiul TIPS față de riscul crescut de encefalopatie hepatică.[5]

Tratamentul varicelor gastrice este similar celui al varicelor esofagiene; varicele localizate sub joncțiunea gastro-esofagiană se tratează cel mai bine prin injectarea endoscopică de geluri și agenți adezivi.[4]

Sângerarea acută din gastropatia portal-hipertensivă este în general ușoară și se poate opri spontan. Tratamentul acesteia cuprinde terapia cu vasconstrictoare (octreotidă). Tratamentul sângerării cronice din GPH este reprezentat de beta-blocant și TIPS.[4]

Evoluție

O treime din pacienții cu varice esofagiene vor prezenta hemoragie digestivă superioară, cu un risc de mortalitate de 30-50%.[4]

Factorii predictivi ai riscului de hemoragie variceală sunt severitatea cirozei (scorul Child-Pugh, scorul MELD), gradientul presional în vena hepatică peste 12 mm Hg, mărimea varicelor, localizarea varicelor, stigmatele endoscopice (pete roșii, dungi roșii longitudinale la nivelul varicelor esofagiene), ascita în tensiune.[6,7]

Prognostic. Monitorizare

Mortalitatea la 6 săptămâni de la episodul hemoragic este de 15%; în urmă cu două decenii, aceasta era de 50%, antibioterapia profilactică reprezentând un factor major al scăderii mortalității.[7]

Riscul de sângerare variceală și scăderea ratei de mortalitate prin hemoragie au scăzut la pacienții tratați cu β-blocante neselective.[6,7]

Toți pacienții cirotici trebuie supuși screeningului endoscopic pentru varice. Acesta este repetat la 2-3 ani la pacienții fără varice, la 1-2 ani la pacienții cu varice mici și mai devreme la pacienții cu ciroză decompensată, pentru a putea introduce terapia necesară înainte de creșterea în dimensiuni a varicelor și de sângerarea variceală.[6,7]

DE REȚINUT

- Varicele pot apărea oriunde de-a lungul tractului gastrointestinal.
- Hemoragia variceală reprezintă o complicație gravă, potențial letală.
- Resuscitarea volemică este primul pas în tratamentul hemoragiei.
- Antibioterapia profilactică este unul din factorii majori care a contribuit la scăderea mortalității post-hemoragie variceală și a riscului de resângerare variceală.
- Toți pacienții cirotici trebuie supuși screeningului endoscopic pentru varice esofagiene.

HIPERSPLENISMUL

Este definit de splenomegalie și trombocitopenie. Apare precoce în cursul dezvoltării hipertensiunii portale, prin creșterea retrogradă a presiunii în vena splenică. Creșterea în dimensiuni a splinei determină hiperfuncția acesteia, cu sechestrarea și distrugerea trombocitelor. Astfel, trombocitopenia poate fi primul semn de hipertensiune portală și chiar de ciroză. Hipersplenismul sever poate determina pancitopenie.[2]

Din punct de vedere clinic, splina devine percutabilă și/sau palpabilă.[4]

Ecografia abdominală poate evidenția splenomegalie sau un aspect globulos al splinei (diametrul transversal este primul care crește).

ASCITA

Ciroza este cea mai comună cauză de apariție a ascitei, iar ascita este cea mai frecventă complicație a cirozei. Până la 50% dintre pacienții cu ciroză vor dezvolta ascită în următorii 10 ani de la diagnosticare.[2,4,6]

Ascita reprezintă acumularea de lichid în cavitatea peritoneală și este secundară hipertensiunii portale (mecanism major) și hipoalbuminemiei (mecanism minor). Similar varicelor esofagiene, apare la HVPG >12 mm Hg.[2,4,8]

Hipertensiunea portală din ciroză este de cauză sinusoidală și este secundară depunerii de fibre de colagen în spațiul Disse („capilarizarea“ sinusoidelor), compresiunii determinate de nodulii de regenerare înconjurați de fibroză și de tonusul vascular crescut al circulației portale. Aceste modificări au ca efect apariția lichidului de ascită în cavitatea peritoneală, prin transsudare.[2,4,8]

Vasodilatația sistemică din ciroză, determinată de NO, determină scăderea volumului sangvin circulant efectiv și activarea secundară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Prin intermediul SRAA se realizează retenție hidro-salină, care crește suplimentar volumul sangvin și contribuie la apariția circulației hiperchinetice. Refacerea volumului sangvin circulant efectiv va alimenta formarea continuă de lichid de ascită.[2,8]

Vasodilatația sistemică se agravează odată cu progresia cirozei. Consecința este stimularea în exces a SRAA și activarea sistemului nervos simpatic, ce vor conduce la ascită refractară, hiponatremie (prin diluție din cauza retenției de apă) și sindrom hepato-renal (prin vasoconstricție renală).[2,4,8]

Manifestări clinice

La examenul obiectiv pot fi decelate:[2,4,6]

- mărirea în volum a abdomenului;
- matitate la nivelul abdomenului inferior și pe flancuri (concavitate superioară);
- semnul matității deplasabile;
- circulație abdominală colaterală;
- hernie ombilicală;
- edeme gambiere apărute ulterior ascitei.

Diagnostic

Ascita devine decelabilă clinic după acumularea în cavitatea peritoneală a 2 litri. Pentru a facilita diagnosticul acesteia la cantități mai mici se pot utiliza metodele imagistice abdominale precum ecografia (lichid vizibil de la 200-300 ml), CT și IRM.[2,4]

În cazul oricărui pacient cu lichid de ascită este obligatoriu să se efectueze o paracenteză diagnostică, chiar și în prezența coagulopatiei.[8] Din lichidul de ascită se pot efectua:

- SAAG (*serum ascites albumin gradient*): reprezintă diferența dintre valoarea albuminei serice și valoarea albuminei din lichidul de ascită. Calcularea acestui gradient este utilă pentru încadrarea lichidului de ascită în transsudat sau exsudat, iar corelarea sa cu nivelul proteinelor totale din lichidul de ascită poate diferenția cauzele comune de ascită (ciroză, insuficiență cardiacă, neoplazie, TBC) (Tabelul 7).[2,8]
- numărul de celule cu formula diferențiată: polimorfonucleare neutrofile >250/mm^3 reprezintă o valoare diagnostică pentru peritonita bacteriană spontană (PBS); hematii frecvente (ascita neoplazică), limfocite frecvente (suspiciune de TB);[4]
- examenul citologic în suspiciunea de ascită neoplazică (carcinomatoză peritoneală);[4]
- culturi: utile pentru a ghida tratamentul antibiotic în cazul suprainfecției bacteriene (în PBS nu se așteaptă rezultatul culturilor, tratamentul fiind inițiat empiric);[2,4,8]
- alte analize utile: amilaza (pancreatită acută), proteinele totale (corelare cu SAAG), LDH și glucoza, bilirubina totală, colesterolul total, trigliceridele, adenozindezaminaza (TB).[2]

TABELUL 7. Etiologia lichidului de ascită în funcție de SAAG (Adaptat după [4])

SAAG > 1,1	SAAG < 1,1
Ciroză	Sindrom nefrotic
HTP necirotică	Neoplazii
Insuficiență cardiacă dreaptă	TBC
Sindromul Budd-Chiari	Pancreatite
Boală hepatică infiltrativă	Serozite

Tratament

a. Prima linie de tratament este reprezentată de dieta desodată (<2 g Na$^+$/zi) și repausul la pat (favorizează diureza).[4]

b. Spironolactonă și furosemidă în raport 4:1, administrate într-o singură priză (dimineața). Doza inițială de 100 mg spironolactonă + 40 mg furosemidă poate fi crescută până la maximum 400 mg spironolactonă + 160 mg furosemidă. Creșterea dozei trebuie să țină cont de raportul 4:1 și poate fi realizată la diferență de 3-4 zile. Ținta tratamentului diuretic este scăderea în greutate cu 0,5 kg/zi dacă pacientul are doar ascită și cu 1 kg/zi dacă sunt prezente și edemele periferice. Pacientul trebuie monitorizat pentru posibilele complicații ale tratamentului diuretic: leziunea acută a rinichiului, oliguria, azotemia, hipotensiunea arterială, hiponatremia, hipopotasemia, alcaloza metabolică, precipitarea encefalopatiei hepatice, crampe musculare.[2,4,6]

c. Paracenteze evacuatorii voluminoase: de necesitate (dispnee, hernii, ascită în tensiune) sau în cazul ascitei refractare. Evacuarea a <5 litri de lichid de ascită se poate face fără administrarea de albumină umană. În cazul în care se evacuează >5-6 litri de lichid de ascită este necesară administrarea de albumină umană în doză de 6-8 g/litru de lichid de ascită evacuat. Rolul albuminei este de resuscitare volemică și previne disfuncția circulatorie post-paracenteză și disfuncția renală.[2,4,6,8]

Ascita refractară este definită de:

- lipsa răspunsului la doza maximă de diuretice (400 mg spironolactonă + 160 mg furosemidă) timp de o săptămână;[4,6]
- contraindicația pentru administrarea tratamentului diuretic: encefalopatie hepatică, insuficiență renală, diselectrolitemii.[4,6]

d. TIPS.[2,5,6]

DE REȚINUT

- Ciroza este cea mai comună cauză de apariție a ascitei, iar apariția acesteia marchează decompensarea.
- Lichidul de ascită din ciroză are caracter de transsudat și poate aduce informații suplimentare despre starea pacientului, motiv pentru care paracenteza diagnostică este obligatorie la orice pacient cu ciroză și lichid de ascită în cantitate suficientă pentru a putea fi puncționat.
- Inițierea tratamentului diuretic și creșterea dozelor se realizează menținând raportul de 4:1 (spironolactonă: furosemidă).
- Resuscitarea volemică prin administrarea de albumină este obligatorie în cazul paracentezelor evacuatorii voluminoase (>5-6 litri), pentru a preveni disfuncția circulatorie post-paracenteză.

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

Peritonita bacteriană spontană (PBS) reprezintă o complicație frecventă și severă a cirozei, fiind caracterizată de infecția bacteriană spontană a lichidului de ascită. În diagnosticarea PBS trebuie avută în vedere și absența altei surse de infecție, precum și a unei soluții de continuitate la nivel intraabdominal (de exemplu, perforație intestinală, abces intraabdominal) și absența unui focar inflamator intraabdominal (de exemplu, colecistită acută, pancreatită acută).[2,4,6]

Date epidemiologice

PBS reprezintă una dintre cele mai frecvente infecții prezente la pacienții internați cu ciroză, aproximativ 25% dintre aceștia putând fi afectați. Depinde de cantitatea totală de proteine din lichidul de ascită.[9]

Etiopatogenie

Principalul mecanism în patogenia bolii este reprezentat de translocarea bacteriană din intestin la nivelul ganglionilor limfatici mezenterici. Translocarea bacteriană este inițiată de alterarea sistemului imun local și sistemic, precum și de multiplicarea exagerată a florei intestinale ca urmare a scăderii motilității intestinale. Translocarea bacteriană și șuntarea sângelui prin intermediul circulației porto-sistemice, cu imposibilitatea celulelor Kupffer de a-și îndeplini rolul, determină creșterea perioadei de tranzit a bacteriilor în circulația sistemică (bacteriemie tranzitorie), astfel colonizând lichidul de ascită.[2,6]

Bacteriile Gram negative sunt cel mai frecvent izolate la pacienții cu PBS (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*). Pot fi izolate și bacterii Gram pozitive, precum *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* și *Enterococcus sp.*[6,8]

Manifestări clinice

Tabloul clinic poate fi de la total asimptomatic până la simptome și semne de peritonită generalizată (durere abdominală, semne de iritație peritoneală, ileus, diaree, hipotensiune, febră, leucocitoză). O treime din pacienți se pot prezenta cu precipitarea sau agravarea encefalopatiei hepatice, leziune acută a rinichiului, semne și simptome de SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) sau șoc septic.[2,6,9]

Investigații paraclinice

Analizele de laborator pot releva leucocitoză și modificări care apar în contextul șocului septic sau al leziunii acute a rinichiului.[2]

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv de PBS se stabilește prin numărul de polimorfonucleare neutrofile (PMN) din lichidul de ascită (> 250/µl).[8,9,10]

În plus, se prelevează probe pentru culturi, în vederea izolării agentului patogen. Chiar și când sunt utilizate metode cu o sensibilitate crescută (recoltarea lichidului de ascită la patul pacientului în recipiente de hemoculturi), până la 60% din pacienții cu manifestări clinice și cu >250/µl PMN în lichidul de ascită pot să aibă culturi negative.[6] Probabilitatea de a identifica agentul patogen este crescută în momentul în care sunt prelevate probe pentru culturi, atât din lichidul de ascită, cât și din sânge. La pacienții care au culturi pozitive, acestea sunt monobacteriene, cu același agent patogen.[10]

Diagnosticul diferențial

Peritonita secundară (perforația unui organ intraabdominal, paracenteze repetate) trebuie suspicionată atunci când numărul de PMN neutrofile din lichidul de ascită este de >5 000/µl, când sunt identificați mai mult de doi agenți patogeni în culturi și lichidul de ascită este exsudat.[6,8]

Tratament

Antibioterapia se inițiază la pacienții cu >250/µl PMN în lichidul de ascită sau la cei cu două culturi pozitive, chiar dacă numărul de PMN este <250/µl.[4,6]

Se recomandă ca terapia empirică i.v. cu cefalosporine de generația a III-a sau amoxicilină-acid clavulanic să se administreze înainte de a primi rezultatul culturilor din lichidul de ascită sau din sânge la pacienții cu PMN >250/µl.[6] O treime din pacienți necesită modificarea tratamentului empiric cu antibiotice cu spectru larg, ca urmare a creșterii infecțiilor cu microorganisme cu rezistență multiplă la antibiotice.[10] Acești agenți patogeni sunt mai frecvenți în infecțiile nosocomiale, iar terapia emipirică recomandată la acești pacienți este cu carbapenemă sau antibiotice β-lactamice cu spectru extins (piperacilină/tazobactam) (Fig. 2).[11] Paracenteza diagnostică la 48 de ore după inițierea terapiei emipirice este necesară pentru a evalua răspunsul la terapie.[8]

Disfuncția cardiacă și vasodilatația mediată de citokinele inflamatorii contribuie la scăderea volumului sangvin circulant efectiv, cu afectarea ulterioară a funcției renale, o cauză frecventă de mortalitate în PBS. Albumina administrată i.v. în prima și a treia zi la pacienții cu afectare renală (creșterea creatininei

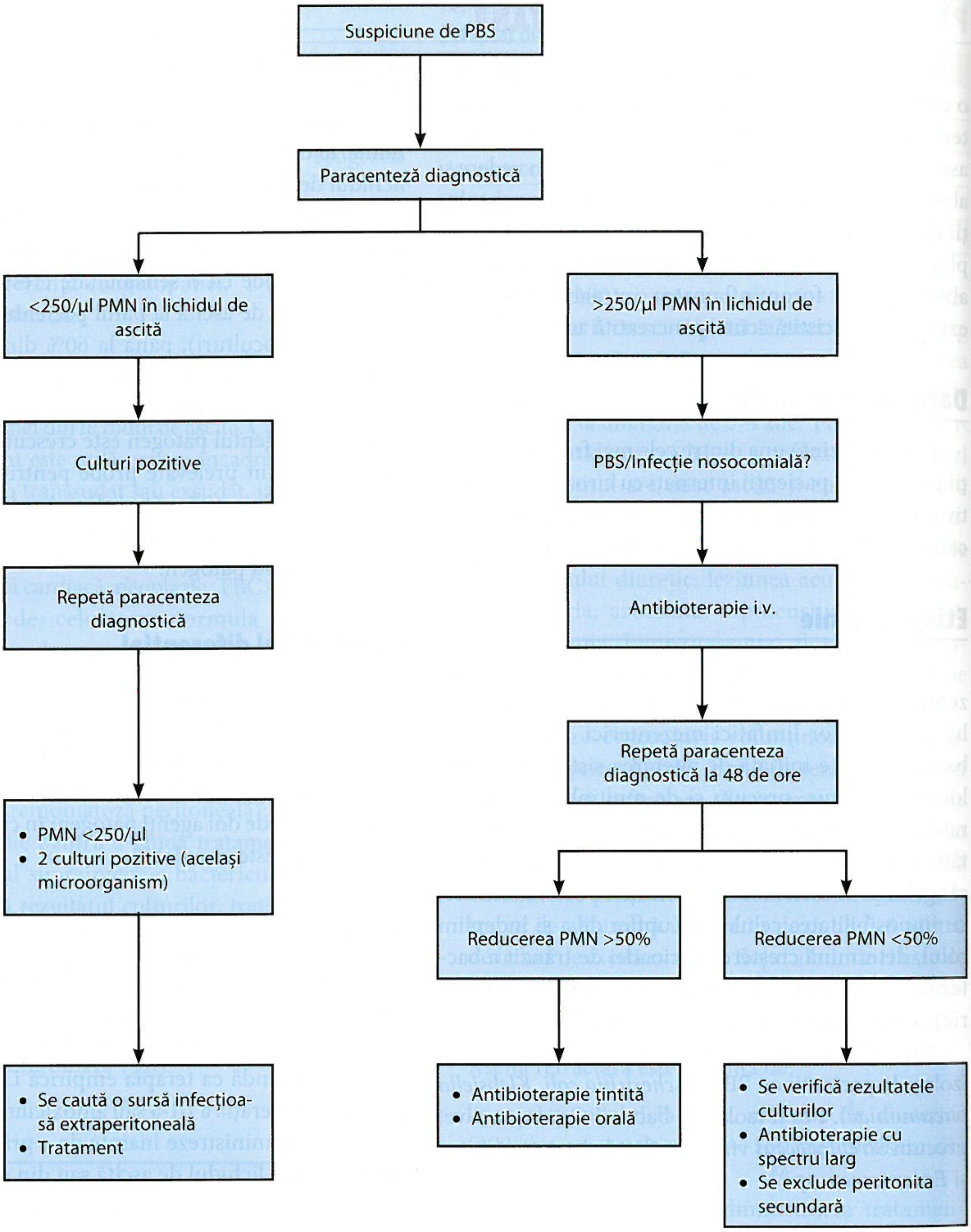

Suspiciune de PBS
Paracenteză diagnostică
<250/µl PMN în lichidul de ascită
>250/µl PMN în lichidul de ascită
Culturi pozitive
PBS/Infecție nosocomială?
Repetă paracenteza diagnostică
Antibioterapie i.v.
Repetă paracenteza diagnostică la 48 de ore
• PMN <250/µl
• 2 culturi pozitive (același microorganism)
Reducerea PMN >50%
Reducerea PMN <50%
• Se caută o sursă infecțioasă extraperitoneală
• Tratament
• Antibioterapie țintită
• Antibioterapie orală
• Se verifică rezultatele culturilor
• Antibioterapie cu spectru larg
• Se exclude peritonita secundară

FIGURA 2. Algoritmul de tratament în PBS. (Adaptat după [6]).

TABELUL 8. Tratamentul PBS [4, 6]

MEDICAMENT	DOZE
Cefotaximă	• 4 g/zi sau 12 g/zi i.v., 5 zile sau • 2 g la 6 ore sau 2 g la 12 ore, 5 zile
Ceftriaxonă	• 2 g/zi, 5 zile
Ceftazidimă	• 2 g la 8 ore sau 2 g la 12 ore, 5 zile
Amoxicilină-acid clavulanic	• 1 g/0,2 g la 8 ore, 5 zile
Albumină	• 1,5 g/kg în primele 6 ore • 1g/kg în ziua a 3-a • maximum 100 g/zi

>1 mg/dl și/sau a ureei >30 mg/dl) și/sau creșterea bilirubinei totale peste 4 mg/dl se asociază cu creșterea volumului sangvin circulant efectiv și implicit cu scăderea incidenței disfuncției renale și a mortalității intraspitalicești.[2,4,6,8]

Pacienții care au avut un episod de PBS prezintă risc mare de recurență (70% la 1 an), astfel fiind necesară profilaxia cu norfloxacină 400 mg/zi permanent, cu scop preventiv.[6,12]

Antibioterapia profilactică vizează și pacienții cirotici care se prezintă cu un episod de hemoragie digestivă superioară, administrarea din momentul internării fiind asociată cu scăderea ratei de infecții bacteriene (pneumonie, PBS, celulită și infecții urinare), a mortalității intraspitalicești și a riscului de resângerare variceală. Se recomandă administrarea de norfloxacină 400 mg × 2/zi, timp de 7 zile. Ceftriaxona i.v. 1g/zi se recomandă la pacienții cu ciroză avansată (malnutriție, ascită, encefalopatie, bilirubina totală >3 mg/dl), cu tratament profilactic cu fluorochinolone în antecedente și în clinicile cu o prevalență crescută a infecțiilor bacteriene rezistente la fluorochinolone.[6]

Administrarea profilactică de norfloxacină 400 mg/zi la pacienții cu proteine totale <1 g/dl în lichidul de ascită și insuficiență hepatică avansată (scorul Child-Pugh >9 și bilirubina totală serică >3 mg/dl) sau disfuncție circulatorie (creatinina ≥1,2 mg/dl, ureea serică >25 mg/dl sau Na^+ seric <130 mg/dl) se recomandă celor luați în considerare pentru transplantul hepatic, deoarece determină o rată scăzută a PBS, a sindromului hepato-renal și mortalitate scăzută la 3 luni.[6]

Evoluție

La pacienții cu ciroză și ascită, probabilitatea apariției primului episod de PBS variază între 11 și 66%, incidența fiind corelată cu nivelul proteinelor din lichidul de ascită și severitatea bolii hepatice.[6,12]

PBS reprezintă un important factor precipitant al encefalopatiei hepatice și al sindromului hepato-renal. De asemenea, pacienții pot dezvolta SIRS și șoc septic.[4]

Mortalitatea intraspitalicească este de aproximativ 25%.[6,10]

DE REȚINUT

- PBS este o complicație specifică cirozei.
- Aceasta poate fi complet asimptomatică.
- Suprainfectarea lichidului de ascită are loc prin translocare bacteriană de la nivelul intestinului;
- Tratamentul antibiotic este empiric și ulterior poate fi adaptat antibiogramei.
- Paracenteza diagnostică efectuată la internare poate decela PBS într-o proporție considerabilă de cazuri.

SINDROMUL HEPATO-RENAL

Sindromul hepato-renal este o disfuncție renală funcțională care apare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (acută sau ciroză avansată). Este un diagnostic de excludere, reprezentând ~17% din totalul leziunilor acute ale rinichiului.[6]

Intensitatea vasodilatației sistemice, a hiperactivării SRAA și a vasoconstricției arterelor renale este direct proporțională cu severitatea afectării hepatice (Fig. 3). Aceste tulburări hemodinamice avansate pot duce la hipoperfuzie renală, cu alterarea ratei de filtrare glomerulară.[2,13] Caracterul funcțional al sindromului hepato-renal este pus în evidență de posibilitatea de transplant al rinichilor pacienților cu această complicație.

Diagnosticul diferențial include condiții care:

- agravează vasodilatația sistemică: sepsis (peritonită bacteriană spontană, pneumonie, infecție urinară, celulită), vasodilatatoare;[4,6,13]
- reduc volumul sangvin circulant efectiv: hemoragie gastrointestinală, diuretice, diaree (inclusiv prin administrarea de lactuloză), paracenteze evacuatorii voluminoase fără administrarea de albumină;[2,4,6,13]
- agravează vasoconstricția arterelor renale: AINS;[4,6,13]

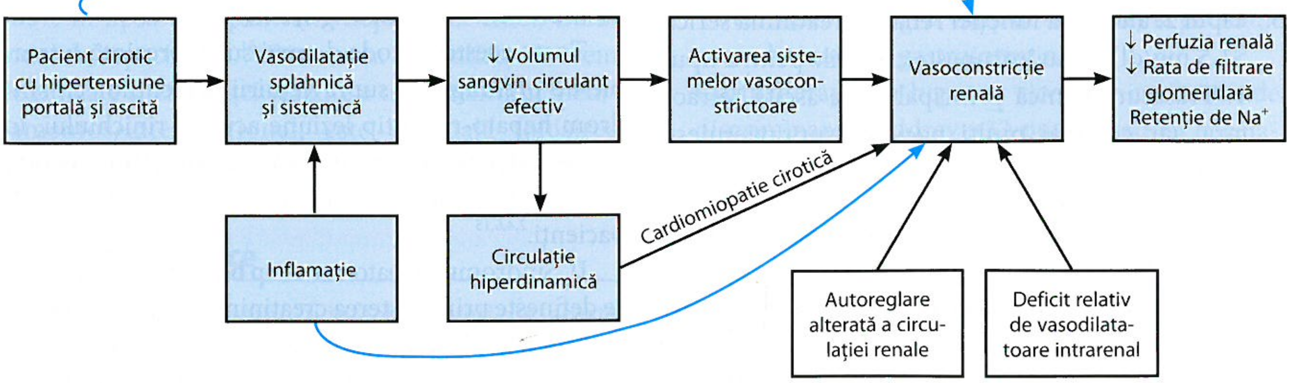

Prin nervul renal
Pacient cirotic cu hipertensiune portală și ascită
Vasodilatație splahnică și sistemică
↓ Volumul sangvin circulant efectiv
Activarea sistemelor vasoconstrictoare
Vasoconstricție renală
↓ Perfuzia renală
↓ Rata de filtrare glomerulară
Retenție de Na⁺
Inflamație
Circulație hiperdinamică
Cardiomiopatie cirotică
Autoreglare alterată a circulației renale
Deficit relativ de vasodilatatoare intrarenal

FIGURA 3. Mecanismele de acțiune implicate în apariția sindromului hepato-renal (Adaptat după [6])

TABELUL 9. Criteriile de diagnostic ale sindromului hepato-renal – leziune acută a rinichiului (Adaptat după [9])

1.	Ciroză cu ascită
2.	Diagnostic de leziune acută a rinichiului
3.	Lipsa răspunsului (↓creatininei serice ≤1,5 mg/dl) după două zile de expansiune volemică prin administrarea de albumină (1 g/kg corp zilnic, maximum 100 g/zi) și oprirea diureticelor
4.	Absența șocului
5.	Lipsa tratamentului recent cu medicamente nefrotoxice
6.	Lipsa bolii renale parenchimatoase: • fără proteinurie >500 mg/zi • fără microhematurie >50 hematii/câmp • fără modificări renale la ecografia abdominală

TABELUL 10. Criteriile de diagnostic al leziunii acute a rinichiului în ciroză (Adaptat după [6])

I. Nivelul de referință al creatininei are o vechime ≤3 luni.	Stadializare
	1 – ↑ creatininei serice >0,3 mg/dL sau ≥1,5-2x
II. ↑ creatininei serice cu ≥0,3 mg/dl în ≤48 de ore sau creșterea cu >50% față de nivelul de referință.	2 – ↑ creatininei serice >2-3x
	3 – ↑ creatininei serice >3x sau creatinina serică >4 mg/dl

- produc afectare renală prin nefrotoxicitate: aminoglicozidele;[2,4,6,13]
- produc afectare renală specifică (boală renală intrinsecă): nefropatia cu IgA din hepatita alcoolică, glomerulonefrite, crioglobulinemie (hepatite virale B și C), hipertensiune arterială primară, diabet zaharat.[4,6]

Toate aceste condiții pot fi factori precipitanți ai sindromului hepato-renal.

Ca urmare a celor menționate anterior, diagnosticul de sindrom hepato-renal poate fi afirmat doar în cazul în care tratamentul diuretic a fost întrerupt, orice condiție care afectează statusul hemodinamic a fost exclusă sau tratată și a fost realizată expansiunea volemică prin administrarea de albumină.[2,4,6,13]

În mod clasic, sindromul hepato-renal era împărțit în:

a. Tipul 1: agravarea rapid progresivă a funcției renale (creatinina serică >2,5 mg/dl) în mai puțin de două săptămâni. Trăsătura clinică principală este insuficiența renală acută, iar mortalitatea la două săptămâni ajunge la 80%;[4]
b. Tipul 2: alterarea funcției renale (creatinina serică >1,5 mg/dl) ce nu întrunește criteriile pentru tipul 1. Trăsătura clinică principală este ascita refractară, iar cei mai mulți pacienți supraviețuiesc >6 luni.[4]

Clasificarea actuală ia în considerare trăsătura clinică dominantă.[13]

I. Sindromul hepato-renal tip **leziune acută a rinichiului** (Tabelul 9).

Diagnosticul de leziune acută a rinichiului în ciroză se stabilește utilizând criteriile din Tabelul 10.

Atitudinea terapeutică în fața unui pacient cirotic cu leziune acută a rinichiului este:

- întreruperea tratamentului diuretic;[2,4,6]
- oprirea medicamentelor nefrotoxice (aminoglicozide, antiinflamatoare nesteroidiene – AINS);[2,4,6]
- excluderea unei boli renale intrinseci;[2,4,6]
- diagnosticarea și tratamentul unei posibile infecții (peritonită bacteriană spontană, pneumonie, celulită, infecție urinară);[2,6]
- expansiune volemică prin administrarea de albumină 1 g/kg corp (maximum 100 g/zi), cel puțin două zile.[2,13]

Dacă leziunea acută a rinichiului nu se rezolvă, atunci se inițiază terapia vasoconstrictoare (terlipresină, noradrenalină, octreotidă + midodrină) la care se asociază albumina.[2,13,14]

Eficiență crescută a demonstrat asocierea de albumină și terlipresină (0,5-2 mg i.v. la fiecare 4-6 ore) ce realizează expansiune volemică și ameliorează hipertensiunea portală (vasoconstricție splanhnică).[14]

Alte metode terapeutice ce pot fi încercate la pacienții cu ciroză și leziune acută a rinichiului sunt TIPS, dializa extracorporală cu albumină (MARS – *molecular adsorbent recirculating system*).[2,6,15]

Toate aceste metode de mai sus reprezintă o terapie de prelungire a supraviețuirii pacienților cu sindrom hepato-renal tip leziune acută a rinichiului, în vederea efectuării transplantului hepatic (tratamentul de elecție), care are o rată de succes de 58-76% la acești pacienți.[2,4,6,15]

II. Sindromul hepato-renal tip **boală renală cronică**: se definește prin creșterea creatininei serice >1,5 mg/dl mai mult de 3 luni și reprezintă ~8% din pacienții cu insuficiență renală funcțională.[6] Tratamentul este asemănător cu al celui de tip leziune acută a rinichiului,

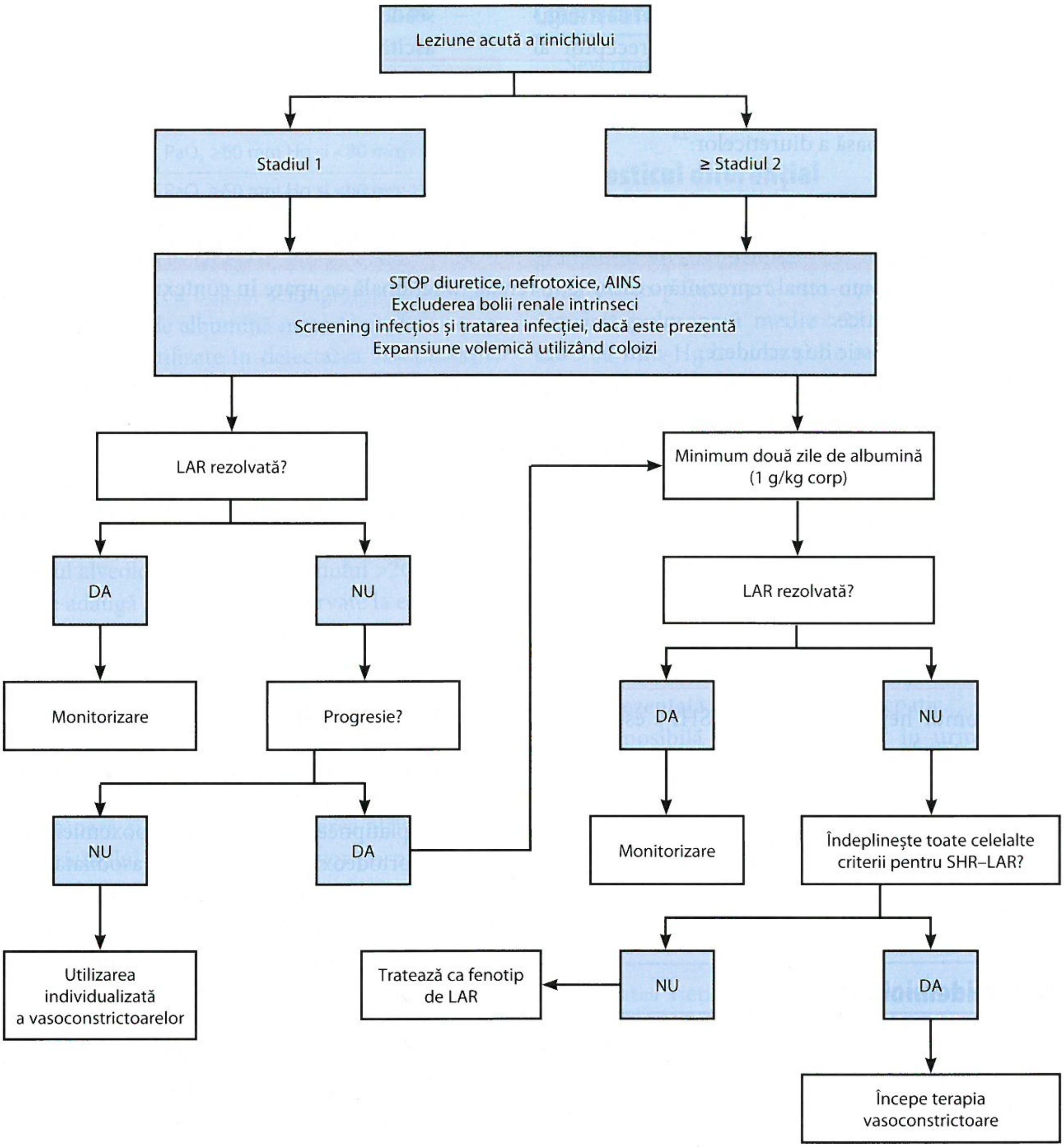

Leziune acută a rinichiului
Stadiul 1
≥ Stadiul 2
STOP diuretice, nefrotoxice, AINS
Excluderea bolii renale intrinseci
Screening infecțios și tratarea infecției, dacă este prezentă
Expansiune volemică utilizând coloizi
LAR rezolvată?
Minimum două zile de albumină (1 g/kg corp)
DA
NU
LAR rezolvată?
Monitorizare
Progresie?
DA
NU
NU
DA
Monitorizare
Îndeplinește toate celelalte criterii pentru SHR–LAR?
Utilizarea individualizată a vasoconstrictoarelor
Tratează ca fenotip de LAR
NU
DA
Începe terapia vasoconstrictoare

FIGURA 4. Algoritmul de tratament al pacienților care se prezintă cu leziune acută a rinichiului. LAR, leziune acută a rinichiului; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; SHR-LAR, sindrom hepato-renal tip leziune acută a rinichiului (Adaptat după [9])

la care se adaugă paracentezele cu volum mare (ascită refractară) și transplantul hepato-renal.[16]

Mortalitatea în sindromul hepato-renal ajunge la 100% în lipsa transplantului hepatic, în ciuda tratamentului specific.[4,15,16] Din cauza mortalității extrem de ridicate și eficienței scăzute a tratamentului medicamentos/intervențional, este esențială folosirea măsurilor de profilaxie a sindromului hepato-renal.

Măsuri profilactice

1. Albumină la pacienții cu infecții bacteriene, acesta fiind cel mai frecvent factor precipitant al insuficienței renale în ciroză (30% din pacienții cu peritonită bacteriană spontană);[15]
2. Profilaxia antibiotică:[4,6,15]
   - norfloxacină (400 mg/zi permanent) la pacienții care au avut un episod de PBS;
   - ceftriaxonă (1 g/zi timp de 5–7 zile) la pacienții cu hemoragie gastrointestinală;
3. Corticoterapia în hepatita alcoolică cu fracția de discriminare Maddrey >32 puncte sau cu encefalopatie hepatică;[2,4]
4. Profilaxia disfuncției circulatorii post-paracenteză evacuatorie voluminoasă: 6-8 g/kg corp de albumină pentru fiecare litru de ascită >5 litri;[2,4,6]
5. Evitarea medicamentelor care pot produce afectare renală: AINS (anularea vasodilatației arteriolei aferente produsă de prostaglandine), aminoglicozide (nefrotoxicitate);[15]

6. Evitarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocantelor de receptor al angiotensinei II (anularea vasoconstricției arteriolei eferente);[2,4]
7. Folosirea judicioasă a diureticelor:[2,4]
   - scăderea în greutate cu 500 g/zi la pacienții cu ascită;
   - scăderea în greutate cu 1 000 g/zi la pacienții cu ascită și edeme periferice;

DE REȚINUT

- Sindromul hepato-renal reprezintă o disfuncție renală funcțională ce apare în contextul afectării severe a funcției hepatice.
- Este un diagnostic de excludere.
- Noua clasificare împarte sindromul hepato-renal în funcție de trăsătura clinică dominantă (leziunea acută a rinichiului sau ascita refractară).
- Toate celelalte opțiuni terapeutice reprezintă doar un mod de a crește supraviețuirea pacientului până la transplantul hepatic, mortalitatea ajungând la 100% în lipsa acestuia.
- Prevenirea sindromului hepato-renal este extrem de importantă, din cauza mortalității ridicate și opțiunilor limitate de tratament.

SINDROMUL HEPATO-PULMONAR

Sindromul hepato-pulmonar (SHP) este caracterizat de triada disfuncție hepatică sau hipertensiune portală, gradientul alveolo-arterial al oxigenului >20 mm Hg și vasodilatație intrapulmonară.[6,17] Se datorează dilatației microvascularizației alveolare și/sau angiogenezei, care pot apărea la pacienții cu boală hepatică cronică și/sau hipertensiune portală.[18]

Date epidemiologice

40-60% din cirotici prezintă vasodilatație intrapulmonară și până la 30% vor dezvolta tulburări de oxigenare responsabile de limitarea funcției pulmonare.[6,19,20]

Până la 25% din pacienții diagnosticați cu ciroză pot prezenta sindrom hepato-pulmonar.[19,20]

Etiopatogenie

Insuficiența hepatică și/sau hipertensiunea portală determină producerea de mediatori vasoactivi și citokine proinflamatorii (TNF-α), responsabili de vasodilatația intrapulmonară și angiogeneză.[6] Endotelina 1 (produsă în ficat) stimulează producția de oxid nitric prin NO-sintetaza endotelială (eNOS) și activarea de chemokine, responsabile de aderența monocitelor la nivelul microvascularizației.[6] Ulterior, monocitele produc și eliberează oxid nitric prin NO-sintetaza inductibilă, monoxid de carbon prin hem-oxigenaza 1 (HO-1) și factor de creștere endotelială A (VEGF-A), mediatori cu rol în vasodilatație și angiogeneză.[21,22]

Manifestări clinice

Cel mai frecvent, pacienții sunt asimptomatici sau prezintă dispnee instalată progresiv. Dispneea în ortostatism (platipnee) și agravarea hipoxemiei în ortostatism (ortodeoxie) se datorează vasodilatației de la nivelul bazelor pulmonare și fluxului sangvin crescut la acest nivel.[19] Ortodeoxia poate să apară la până la 80% din pacienții cu sindrom hepato-pulmonar. Frecvent, este posibil să apară desaturarea în timpul somnului, cu agravarea ulterioară a hipoxemiei în cursul nopții.[4,22]

Cianoza și hipocratismul digital reprezintă semne ale hipoxemiei cronice. Vasodilatația determină puls amplu, steluțe vasculare și dispnee.[4]

Investigații paraclinice

Gazometria arterială este o metodă invazivă care evidențiază alterarea schimburilor gazoase (gradientul alveolo-arterial >20 mm Hg +/- presiunea arterială a oxigenului <70 mm Hg).[19] Utilizarea pulsoximetrului este o alternativă neinvazivă care măsoară indirect saturația oxigenului. Deși utilizarea uzuală a pulsoximetrului nu este complet definită în detectarea hipoxemiei, o valoare a saturației oxigenului <96% are sensibilitate (100%) și specificitate (88%) crescute în identificarea pacienților cu SHP.[6,22]

Radiografia pulmonară poate să evidențieze modificări interstițiale la nivelul lobilor inferiori, care este posibil să necesite diagnostic diferențial cu fibroza pulmonară. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon este redusă și poate să ridice suspiciunea de SHP.[23]

TABELUL 11. Clasificarea SHP înfuncție de gradul de hipoxemie[6]

Gradul SHP	Gradul de hipoxemie
Ușoară	$PaO_2 \geq 80$ mm Hg
Moderată	$PaO_2 \geq 60$ mm Hg și <80 mm Hg
Severă	$PaO_2 \geq 50$ mm Hg și <60 mm Hg
Foarte severă	$PaO_2 <50$ mm Hg

Ecocardiografia cu bule și scintigrama de perfuzie cu macroagregate de albumină marcate cu Tc^{99} reprezintă investigații utilizate în detectarea vasodilatației intrapulmonare.[6]

Diagnosticul pozitiv

Criteriile de diagnostic cuprind hipoxemia arterială, cu presiunea parțială a oxigenului <70 mm Hg sau gradientul alveolo-arterial al oxigenului >20 mm Hg, la care se adaugă modificările observate la ecocardiografia cu bule sau scintigrama de perfuzie cu macroagregate de albumină marcate cu Tc^{99}, ca urmare a șuntului pulmonar.[18]

La ecocardiografia cu bule se începe cu efectuarea ecocardiografiei tetracamerale transtoracice. Ulterior se administrează soluție salină agitată prin vena cubitală anterioară și se observă umplerea atriului drept și a ventriculului drept cu bule ce vor porni spre circulația pulmonară. La pacienții cu SHP, după trei cicluri cardiace se observă apariția de bule în atriul stâng și ventriculul stâng, ca urmare a șuntului intrapulmonar, ceea ce în mod normal se observă după 5-6 cicluri cardiace.[23]

În mod normal, la scintigrama de perfuzie cu macroagregate de albumină marcate cu Tc^{99}, particulele de albumină rămân la nivel pulmonar. În SHP, particulele de albumină trec în microcirculația pulmonară dilatată și ajung la nivel cerebral. Se evaluează amplitudinea șuntului intrapulmonar prin compararea intensității relative a semnalelor de la nivelurile pulmonar și cerebral.[24]

Clasificare

Severitatea sindromului hepato-pulmonar depinde de gradul de hipoxemie (Tabelul 11).[6]

Diagnosticul diferențial

Spre deosebire de SHP, care se definește prin gradientul alveolo-arterial >20 mm Hg, hipertensiunea porto-pulmonară este definită de presiunea arterială pulmonară medie >25 mm Hg în repaus sau >30 mm Hg la efort și de presiunea de la nivelul capilarelor pulmonare sub 15 mm Hg (presiunea se măsoară prin cateterismul cardiac și al arterei pulmonare).[6]

Tratament

Multiple metode terapeutice farmacologice (somatostatină, indometacin, aspirină) și nefarmacologice (TIPS) au fost încercate de a lungul timpului, însă fără succes. Singura metodă terapeutică eficientă este reprezentată de transplantul hepatic.[25]

Este posibilă remisiunea SHP în urma efectuării transplantului hepatic. Totuși, evoluția SHP post-transplant poate fi nefavorabilă dacă stadiul acestuia este avansat (PaO_2 <50 mm Hg sau șunt >20% pe scintigrama pulmonară de perfuzie).[6]

Evoluție

Calitatea vieții și rata de supraviețuire sunt afectate de prezența sindromului hepato-pulmonar. Vasodilatația intrapulmonară progresează, agravând schimburile gazoase, iar recuperarea spontană este rară.[4]

SHP este un predictor negativ, contribuind independent la un prognostic nefavorabil.

DE REȚINUT

- SHP este o complicație severă a cirozei, ce anunță un prognostic nefavorabil.
- Dacă este efectuat în timp util, transplantul hepatic este singurul tratament eficient.
- Ecocardiografia cu bule și scintigrama cu macroagregate de albumină marcate cu Tc^{99} sunt metodele imagistice de diagnostic.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Encefalopatia hepatică (EH) reprezintă o afecțiune ce cuprinde o serie de modificări neuropsihice (tulburări de personalitate, ale nivelului de conștiență, ale funcției motorii și funcției cognitive).[6] Apare în bolile hepatice cronice cu insuficiență hepatocelulară, adesea asociate cu șunturi porto-sistemice create natural sau chirurgical, și se diagnostichează prin excluderea altor afecțiuni neurologice.[4, 6]

Date epidemiologice

Prevalența afecțiunii este între 30 și 70%, în funcție de stadiul cirozei, astfel încât la pacienții cu ciroză Child-Pugh A variază între 15 și 25%, iar la cei cu Child-Pugh B și C, între 40 și 70%.[6,26]

Etiopatogenie

Amoniacul are un rol important în patogeneza encefalopatiei hepatice. Absența unei corelații directe între nivelul amoniacului seric și manifestările clinice sugerează și implicarea altor factori în dezvoltarea EH: citokine inflamatorii, compuși benzodiazepine-*like*, mercaptan și mangan.[15]

Amoniacul rezultă din alimentație și metabolismul bacterian al ureei și proteinelor de la nivelul colonului, prin dezaminarea glutaminei sub acțiunea glutaminazei la nivelul intestinului subțire.[4] La nivel renal este produs în cantitate redusă, însă amoniogeneza crește în tratamentul diuretic și hipokaliemie. Pacienții cu sarcopenie prezintă amoniemie crescută, ca urmare a eliberării glutaminei de la nivelul celulelor musculare. În mod fiziologic, la nivel hepatic, amoniacul (NH_3) este metabolizat în uree, care ulterior este eliminată la nivel renal. În ciroză, șunturile porto-sistemice alterează calea metabolică normală, astfel încât NH_3 traversează bariera hemato-encefalică (BHE). La nivel cerebral, astrocitul este singura celulă care metabolizează NH_3 și glutamatul în glutamină, sub acțiunea glutamin-sintetazei. Glutamina este o substanță osmotic activă, care determină edem astrocitar. În plus, ajunge în mitocondrii, unde este metabolizată în glutamat și NH_3 sub acțiunea glutaminazei, iar NH_3 acumulat este responsabil de accentuarea edemului cerebral prin speciile reactive de O_2 și azot.[2,4,6,15]

Moleculele proinflamatorii accentuează edemul cerebral preexistent, iar IL-6 și TNF-α induc modificări ale morfologiei astrocitului și cresc permeabilitatea BHE. Sepsisul este factorul precipitant cel mai frecvent întâlnit, iar pacienții cu sindrom inflamator important au forme severe de EH și prognostic grav. Alterarea microbiotei intestinale, sângerarea gastrointestinală, obezitatea reprezintă alte cauze de inflamație.[6]

Modificările microbiotei duc la formarea sau eliberarea de NH_3, endotoxine, indoli, aminoacizi cu lanț scurt, mercaptani și compuși de tip benzodiazepinic. Endotoxemia contribuie la afectarea hepatică, cu activarea răspunsului imun și a inflamației, accentuând edemul cerebral.[6,27]

Acidul γ-aminobutiric (GABA) este un neurotransmițător cu rol inhibitor. Are activitate crescută la nivelul sistemului nervos central, prin creșterea sensibilității receptorului benzodiazepinic astrocitar (activează sistemul GABA). Compușii benzodiazepine-*like* în exces provin de la nivelul florei bacteriene intestinale, din dieta vegetală și medicamente. Alți neurotransmițători incriminați sunt acetilcolina, serotonina și glutamatul.[2,4,6]

În mod fiziologic, depozitele de mangan sunt eliminate de ficat prin bilă, însă în cazul prezenței șunturilor porto-sistemice, acestea se depun în ganglionii bazali și determină simptome extrapiramidale.[6]

Factorii precipitanți și mecanismele de acțiune sunt reprezentate în Tabelul 12.

Manifestări clinice

Acestea sunt suficiente pentru a diagnostica EH fără alte investigații suplimentare.[4]

Asterixisul sau *flapping* tremorul este specific EH, dar nu este patognomonic, acest semn putând să apară și la pacienții cu boală cronică de rinichi, insuficiență respiratorie (encefalopatie hipercapnică) și insuficiență cardiacă congestivă.[4]

Pacienții pot să aibă *foetor hepaticus*, un miros tipic, penetrant și aromatizat al respirației, ce rezultă din scindarea aminoacizilor care conțin sulf (cisteină, metionină).[2,4]

Pacienții cu anomalii neurologice focale pot prezenta hiperreflexivitate osteo-tendinoasă, semnul Babinski unilateral sau bilateral. În plus, pot avea semne extrapiramidale, precum ataxie, disartrie sau tremor.[4]

Modificările psihice se bazează pe teste de explorare a funcției mintale (testul seriei 7, scrierea numelui propriu, desenarea unei figuri – pătrat, spirală, stea).[4]

Testele psihometrice sunt utile pentru diagnosticul stadiului subclinic și evaluează capacitatea de a conduce autovehicule. Numeroase teste se bazează pe detectarea deficitului de atenție și a scăderii vitezei de procesare a informației.[2,4]

TABELUL 12. **Factorii precipitanți ai encefalopatiei hepatice (*adaptat după* [4])**

Factor precipitant	Mecanism
Hemoragie gastrointestinală	Încărcare cu N_2 Hipoperfuzie hepatică
Sepsis	Catabolism proteic Citokine proinflamatorii
Azotemia	Generare de NH_3
Narcotice, benzodiazepine, antidepresive	Activarea neurotransmițătorilor inhibitori
Proteine alimentare în exces	Încărcare cu N_2
Hipopotasemia	Generare de NH_3 renal
Diuretice	Azotemie Hipopotasemie Deshidratare
Constipație	Generare de NH_3 de către bacterii
Chirurgie	Anestezie Hipoperfuzie hepatică
Hepatită acută	Medicamentoasă, virală → leziune hepatică Citokine proinflamatorii
Oprirea medicației	Necomplianță Șunt porto-sistemic, TIPS – N_2

Investigații paraclinice

Metodele imagistice (CT, IRM cerebrală) nu sunt necesare pentru diagnosticarea EH, fiind utile în prezența simptomelor atipice de EH (crize convulsive, semne neurologice de focar). Modificările prezente la IRM sunt reprezentate de hiperintensitatea semnalului la nivelul ganglionilor bazali, ca urmare a depozitelor de mangan.[2,4,28]

Amoniemia nu este necesară pentru diagnosticul de EH; este greu de realizat din punctul de vedere al tehnicii (fără garou, în <30 de minute, la gheață până ajunge la laborator); poate fi utilă la pacienții în comă, fără istoric de ciroză sau cu defect al ciclului ureei. Gradul encefalopatiei nu se corelează cu concentrația de NH_3, iar tratamentul nu trebuie ghidat în funcție de nivelul amoniemiei.[2,4,28]

Electroencefalograma nu este necesară pentru diagnostic și este anormală în gradele II-IV de EH.[4]

TABELUL 13. **Stadializarea encefalopatiei hepatice (adaptat după [4])**

Grad EH	Manifestări
0 (subclinică)	• Teste psihometrice anormale • Fără anomalii evidente de conștiență, personalitate și comportament
1	• Modificări nesemnificative ale stării de conștiență • Scăderea capacității de atenție • Inversarea ritmului zi/noapte
2	• Letargie • Dezorientare • Modificări de personalitate și comportament • Flapping tremor
3	• Bradilalie, bradipsihie • Somnolență (până la semi-stupor) • Confuzie • Răspuns păstrat la stimuli dureroși
4	• Comă

Clasificare

Encefalopatia hepatică poate să fie episodică (spontană, precipitată sau recurentă) și cronic rezistentă.[4]

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu boli neurologice, alte cauze de tulburări neuro-cognitive, inclusiv sindromul de sevraj la băuturi alcoolice. La pacienții în comă trebuie luate în considerare și excluse alte cauze posibile de comă.[6]

Tratament

Etapa inițială cuprinde identificarea și tratarea factorilor precipitanți.

Factorii precipitanți ai EH sunt hemoragia gastrointestinală, infecțiile, intervențiile chirurgicale, deshidratarea, restricția lichidiană, diureticele, paracentezele excesive, vărsăturile, hiponatremia, hipopotasemia, alcaloza, azotemia, diareea, constipația, medicamentele sedative (narcotice, somnifere, antihistaminice) și excesul de proteine în alimentație.[4,6]

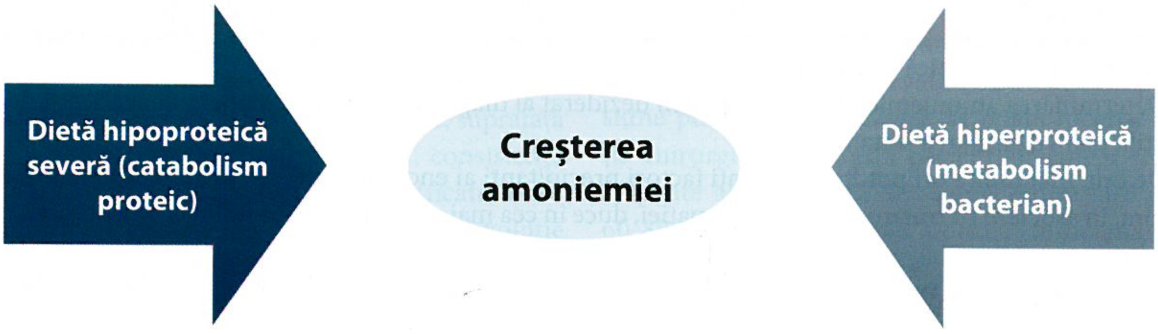

Dietă hipoproteică severă (catabolism proteic)
Creșterea amoniemiei
Dietă hiperproteică (metabolism bacterian)

FIGURA 5. Modificarea amoniemiei prin dietă la pacientul cirotic

TABELUL 14. Tratamentul encefalopatiei hepatice (adaptat după [6])

Prima linie

***Lactuloză*:**

Encefalopatie hepatică (gradul 2 sau mai mare) – clisme: 300 ml în 1000 ml la fiecare două ore, până la ameliorarea clinică.

Encefalopatie hepatică (toleranță orală) – oral: 45 ml până există ameliorare clinică și tranzit intestinal.

La externare: 15-45 ml, astfel încât pacientul să aibă 2-3 scaune/zi.

Linia a II-a

***Rifaximină*:**

Encefalopatie hepatică/la externare: 200 mg, 2 cp × 3/zi.

***Metronidazol*:**

Encefalopatie hepatică: 500 mg × 3/zi.

La externare: 250 mg × 2/zi.

***Neomicină*:**

Encefalopatie hepatică: oral 1 g la 6 ore, timp de 6 zile.

La externare: oral 1-2 g/zi.

Linia a III-a

***Zinc*:**

La externare, oral: 11 mg/zi la bărbați și 8 mg/zi la femei.

La pacienții cu encefalopatie hepatică nu se recomandă restricția proteică strictă. Se vor recomanda 1,2-1,5 g de proteine/kg corp (din cauza cașexiei din ciroză); de asemenea, se recomandă 35-40 kcal/kg corp, distribuite în mese mici pe parcursul zilei, și o gustare cu carbohidrați complecși în cursul nopții, pentru a scădea metabolismul proteic.[4]

Tratamentul EH include administrarea de lactuloză și antibiotice.

Lactuloza reprezintă prima linie de tratament; este o dizaharidă sintetică; după administrare, este degradată de flora intestinală în acizi organici cu lanț scurt, care au rolul de a crea în lumenul intestinal un mediu acid și un gradient osmotic. Acidificarea mediului determină distrugerea ureazei și conversia amoniacului în amoniu neabsorbabil, iar creșterea gradientului osmotic creează un efect laxativ, cu eliminarea excesului de fecale care conțin azot. Lactuloza este cea mai folosită dizaharidă în tratamentul EH, dozele necesare se titrează în așa fel încât pacienții să aibă 2-3 scaune moi/zi (la această frecvență, pH-ul intestinal este <6). Administrarea rectală de lactuloză se recomandă la pacienții care au contraindicație de administrare orală (după administrare, pacientul este așezat în poziție laterală). Reacțiile adverse sunt disconfortul abdominal, flatulența și diareea.[4,6,29]

Rolul antibioticelor în EH este de a preveni producerea și absorbția de neurotoxine produse la nivel intestinal (amoniac, oxindol, fenoli, mercaptani, acizi grași cu lanțuri scurte). Cel mai folosit este rifaximina (2 cp × 3/zi), antibiotic neabsorbabil care acționează prin inhibarea formării lanțurilor proteice și are efect asupra bacteriilor aerobe și anaerobe (Gram pozitive și Gram negative). Flora enterală dezvoltă rezistență, însă dozele mari administrate sunt suficiente cât să aibă acțiune antibacteriană. Alternativa de tratament este reprezentată de metronidazol sau neomicină (Tabelul 14).[6,29]

Probioticele cu *Enterococcus faecium* reduc NH_3 plasmatic, însă studiile sunt efectuate pe loturi mici de pacienți. Mecanismul lor de acțiune este scăderea substratului pentru bacteriile patogene și asigurarea mediului optim pentru bacteriile benefice. Eficiența acestora este în curs de cercetare.[6]

O altă metodă de tratament este reprezentată de ablația șunturilor porto-sistemice prin embolizare sau chirurgical.[6,29]

În formele refractare și la pacienții cu deficit de zinc se administrează zinc, iar la pacienții cu EH cauzată de diuretice se recomandă utilizarea albuminei.[29]

Encefalopatia hepatică, complicație specifică a bolilor hepatice cronice (ciroza) reprezintă un diagnostic de excludere, prin diagnosticul diferențial cu alte tulburări neurologice, inclusiv encefalopatia Wernicke (complicație determinată de consumul de băuturi alcoolice), tulburările depresive, sindromul de sevraj la băuturi alcoolice.[2]

Prevalența EH la nivel mondial este de 30-84%, determinând o rată crescută de spitalizări.[6,26]

Evoluția EH, după depistarea și tratarea factorului precipitant și administrarea corectă a tratamentului este în general favorabilă. Totuși, rata supraviețuirii după primul episod de EH este 42% în primul an și 23% la 3 ani.[6,30]

DE REȚINUT

- Encefalopatia hepatică este un diagnostic clinic.
- Determinarea amoniemiei nu reprezintă un deziderat al diagnosticului encefalopatiei hepatice si nu este utilă pentru ghidarea tratamentului.
- De cele mai multe ori pot fi identificați factori precipitanți ai encefalopatiei hepatice. Tratamentul acestora, în asociere cu tratamentul encefalopatiei, duce în cea mai mare parte a timpului la ameliorarea encefalopatiei.
- Dieta hipoproteică nu este recomandată, din cauza cașexiei care apare în formele avansate ale bolii de ficat.

CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Este una din complicațiile cirozei și reprezintă o proliferare malignă cu originea în hepatocite. Aproximativ 80-90% din hepatocarcinoame apar în prezența cirozei[2]. Alți factori de risc asociați cu apariția hepatocarcinomului, identificați până în prezent, sunt hepatitele virale B și C, obezitatea, diabetul zaharat, steatohepatita asociată disfuncției metabolice, consumul de băuturi alcoolice și fumatul.[4,6] Inflamația cronică asociată afecțiunilor hepatice, precum și factorii ce produc leziuni hepatice în mod direct provoacă necroza hepatocitelor.[2,6] *Turnover*-ul hepatocitelor este crescut în încercarea de a „repara" leziunile apărute. Această proliferare accelerată susținută duce la acumularea defectelor genetice și apariția de mutații în hepatocite. Sunt descrise multiple modificări importante în apariția hepatocarcinomului, precum activarea oncogenelor și inactivarea genelor de supresie tumorală.[31]

Manifestări clinice

În situațiile în care formațiunea tumorală este de dimensiuni mici și nu alterează funcția hepatică, pacientul poate fi complet asimptomatic.[32] Descoperirea hepatocarcinomului în aceste cazuri se realizează prin imagistica abdominală pentru alte indicații sau prin screeningul periodic realizat pacienților cu ciroză.[2,4,6]

Tumorile de dimensiuni suficient de mari pot altera structura parenchimului hepatic, cu deteriorarea secundară a funcției hepatice și agravarea hipertensiunii portale. În această situație se află pacienții cu ciroză compensată care dezvoltă ascită, icter, encefalopatie hepatică și hemoragie digestivă de cauză variceală, ca urmare a modificărilor induse de prezența hepatocarcinomului.[6,32] Acest tip de prezentare este mai des întâlnit în cazul prezenței concomitente a trombozei de venă portă. În alte cazuri, pacienții se pot prezenta pentru durere cronică și progresivă în hipocondrul drept. Durerea apare prin invazia capsulei hepatice. Debutul brusc al durerii poate fi întâlnit în ruptura sau sângerarea formațiunii tumorale.[32]

De asemenea, la acești pacienți se pot asocia semne sistemice precum scăderea involuntară în greutate, cașexia și fatigabilitatea.[32]

La examenul obiectiv al ficatului unui pacient cu hepatocarcinom se pot identifica următoarele caracteristici clinice: dimensiuni normale/crescute, suprafață neregulată, margine inferioară ascuțită, consistență crescută (lemnoasă), dureros la palpare (ficatul cirotic este nedureros).[4] În situația tumorilor cu evoluție rapidă se poate ausculta inconstant un suflu la nivelul zonei de proiecție a ficatului.[4,32] Odată cu evoluția hepatocarcinomului apar complicațiile secundare insuficienței hepatice și hipertensiunii portale.

Analize de laborator

α-fetoproteina este un marker tumoral ce se utilizează în screeningul hepatocarcinomului la pacienții cirotici (la fiecare 6 luni). Creșterea sa este întâlnită în aproximativ 70% din cazuri, dar nu este specifică sau sensibilă pentru diagnostic (chiar în prezența unei leziuni nodulare hepatice).[32]

Investigații imagistice

Suspiciunea clinică poate fi confirmată imagistic prin ecografie CT sau IRM abdominală.[32]

Diagnosticul de hepatocarcinom poate fi stabilit în absența confirmării bioptice, dacă sunt îndeplinite criteriile imagistice.[32] Vascularizația hepatocarcinomului este de obicei în întregime de origine arterială (mai ales pentru tumorile de >2 cm).[32]Această caracteristică duce la captarea substanței de contrast înaintea țesutului înconjurător (în faza arterială). Parenchimul hepatic primește majoritatea sângelui prin circulația portală, motiv pentru care contrastul acestuia crește în faza venoasă portală. Momentul în care parenchimul hepatic captează substanța de contrast corespunde celui în care contrastul leziunii scade. Aceste proprietăți ale hepatocarcinomului și parenchimului hepatic duc la apariția fenomenului *wash-out*, înalt specific.[6,32] Biopsierea formațiunii tumorale este necesară dacă nu sunt îndeplinite criteriile imagistice.[32]

În cazul leziunilor de dimensiuni mici care pot fi abordate chirurgical sau la pacienții ce urmează a fi transplantați se poate omite biopsierea leziunii, pentru a evita însămânțarea (fenomen rar).[32]

Stadializarea pacienților cu hepatocarcinom trebuie realizată pentru a alege opțiunea terapeutică optimă. Aceasta se poate face prin metode imagistice la nivel toracic, abdominal, pelvian și osos (în cazul durerilor osoase sau al fosfatazei alcaline marcat crescute).[32,33]

Tratament

Tratamentul stadiilor timpurii ale hepatocarcinomului depinde de integritatea funcției hepatice.[32,33] Dacă aceasta este prezervată și nu există hipertensiune portală semnificativă, se poate încerca rezecția chirurgicală. În cazul pacienților corect selectați se poate atinge o rată de supraviețuire la 5 ani de 60-80%.[32] Hipertensiunea portală clinic manifestă agravează prognosticul.[32]

Pacienții care prezintă contraindicație pentru tratamentul chirurgical sau la care funcția hepatică estimată postoperator nu este adecvată pot beneficia

TABELUL 15. Scorul Child-Pugh (adaptat după [4])

Scorul Child-Pugh	1 punct	2 puncte	3 puncte
Albumina	>3,5 g/dl	2,8–3,5 g/dl	<2,8 g/dl
Bilirubina totală	<2 mg/dl	2–3 mg/dl	>3 mg/dl
PT (secunde peste normal)	<4	4–6	>6
Encefalopatia hepatică	Fără	Gradul I–II	Gradul III–IV
Ascita	Fără	Ușoară	Moderată/severă

de ablația formațiunii tumorale (radiofrecvență sau microunde), injectarea de etanol ori transplantul hepatic ortotopic.[32,33]

Chemoembolizarea transarterială presupune livrarea unui material embolic (+/- agenți chimioterapici) direct la nivel tumoral. Procedura poate crește supraviețuirea pentru stadiile avansate, dar nu este curativă.[32]

Spre deosebire de alte cancere, nu se recomandă terapia sistemică adjuvantă după rezecția chirurgicală sau ablația hepatocarcinomului.[32]

Chimioterapia convențională nu crește supraviețuirea pacienților cu stadii avansate ale bolii. Imunoterapia cu nivolumab a condus la creșterea supraviețuirii cu ~20% în cazul pacienților cu hepatocarcinom nerezecabil.[32]

DE REȚINUT

- Hepatocarcinomul apare, în majoritatea cazurilor, la pacienții cu ciroză.
- Un ficat cirotic care devine dureros trebuie să ridice suspiciunea de hepatocarcinom.
- Biopsia formațiunii tumorale nu este necesară pentru diagnostic.
- α-fetoproteina este utilizată în screeningul hepatocarcinomului, dar nu este folosită pentru diagnostic (sensibilitate și specificitate reduse).
- Tratamentul este personalizat în funcție de stadiul bolii și comorbiditățile pacientului.

Prognosticul și monitorizarea cirozei

Prognosticul variază în funcție de stadiul fiecărui pacient, prezența complicațiilor agravând prognosticul. Pentru ca un pacient cu ciroză compensată să decedeze din cauza bolii hepatice este necesară tranziția acestuia la stadiul de ciroză decompensată.

Hipertensiunea portală și manifestările sale (varice esofagiene/gastrice, colopatie portal-hipertensivă, hipersplenism) sunt parametri importanți în prognosticul pacienților cu ciroză compensată.[2,34]

În cazul pacienților cu ciroză decompensată, parametrii cu importanță crescută din punct de vedere al prognosticului sunt disfuncția renală, hemoragia și carcinomul hepatocelular.[2,34]

Prognosticul ambelor clase de pacienți este agravat de apariția carcinomului hepatocelular, care prezintă o rată anuală de incidență de ~3%.[2] La aceasta se adaugă și infecțiile cu virusurile hepatitice, care cresc incidența anuală prin riscul propriu de dezvoltare a hepatocarcinomului.[32]

Pentru aprecierea prognosticului pacienților cu ciroză, în practica medicală actuală se utilizează scorul Child-Pugh[4,34] (Tabelul 15), care încadrează pacientul într-una din cele trei clase prognostice:

- Child A: supraviețuire la 1 an de 82%, iar la 10 ani de 25%;[4]
- Child B: supraviețuire la 1 an de 62%, iar la 10 ani de 7%;[4]
- Child C: supraviețuire la 1 an de 42%, iar la 10 ani de 0%[4].

În cazul pacienților cu ciroză decompensată pentru care trebuie stabilită prioritatea în vederea transplantului, se poate utiliza scorul MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Formula de calcul este:[2]

$$[0{,}957 \times \text{LN (creatinina serică în mg/dl)} + \\ + 0{,}378 \times \text{LN (bilirubina serică totală în mg/dl)} + \\ + 1{,}12 \times \text{LN (INR)} + 0{,}643] \times 10$$

unde LN = logaritm natural; INR = *international normalized ratio.*

Acesta estimează mortalitatea la 3 luni a pacienților cu boli hepatice severe (ciroză, hepatită alcoolică, insuficiență hepatică acută).[2,6]

Monitorizarea pacienților cu ciroză trebuie efectuată periodic (3-6 luni sau mai devreme) și trebuie să includă examen clinic, analize de laborator și ecografie abdominală. Endoscopia digestivă superioară poate preveni hemoragia digestivă superioară de cauză variceală prin vizualizarea unor varice esofagiene cu indicație de ligaturare (stigmate de sângerare recentă, varice de dimensiuni mari și tortuoase).[2,6] Screeningul endoscopic se poate realiza la intervale de 6-12 luni ulterior obliterării varicelor, pentru detectarea posibilei recurențe. Acesta este efectuat o perioadă indefinită.[5] Dozarea α-fetoproteinei serice la fiecare 6 luni este utilizată ca modalitate de screening pentru hepatocarcinom.[4,32]

Bibliografie

1. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Liver cirrhosis mortality in the United States: National, state, and regional trends, 2000-2017.* Disponibil la: https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance114/Cirr17.htm [accesat 13 Mai 2023].
2. Guadalupe G. Cirrhosis and its sequelae. In: Lee G, Andrew I. (eds.) Goldman-Cecil Medicine, 26th ed, Philadelphia, Elsevier; 2020. p.990–998.
3. Fernandez, M. (2015), Molecular pathophysiology of portal hypertension. Hepatology, 61: 1406-1415. https://doi.org/10.1002/hep.27343.
4. Andronescu D. Ciroza. Actualizări în gastroenterologie – Note de curs. București, Editura Universitară „Carol Davila" București; 2010, p. 221-235, 242-246.
5. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65(1):310-335. Eratăîn: Hepatology. Iulie, 2017;66(1):304.
6. Arun J, Thomas D, Keith D, Norah A. Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2018. p. 203-281, 284-289.
7. Wei Teng, Chen W-T, Ho Y-P, et al. Predictors of mortality within 6 weeks after treatment of gastric variceal bleeding in cirrhotic patients. *Medicine (Baltimore),* 2014; 93(29): e321.
8. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2021;70(1):9-29.
9. Na HY, Kim JH, Choe WH, et al. Clinical features of spontaneous bacterial peritonitis: a 10-year experience from a single center. *Korean J Gastroenterol.* 2017; 69:129-134.
10. Abu-Freha N, Michael T, Poupko L, et al. Spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *J Clinical Medicine.* 2022;11(1):227.
11. Fernandez J, Acevedo J, Castroetal M. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology.* 2012;55, 1551–1561.
12. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1256:1246–1256.
13. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, pathophysiology, and management of hepatorenal syndrome. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):17-30.
14. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive agents for hepatorenal syndrome: a mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *J Gen Intern Med.* 2018;33(1):97-102.
15. Moises I, Michael B. Hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, and systemic complications of liver disease. In: Mark F, Lawrence S, Lawrence J. (eds.) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management; 9th edition, Canada, Saunders Elsevier; 2010, p.1543-1555.
16. Rey R M, Delgado AF, De Zubiria A, et al. Prevalence and short-term outcome of hepatorenal syndrome: A 9-year experience in a high-complexity hospital in Colombia. *PLoS One.* 2020;15(10):e0239834.
17. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997; 25: 1282-1284.
18. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2016;100(7):1440-52.
19. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002;51(6):853-9.
20. DuBrock HM, Krowka MJ, Forde KA, et al. Clinical impact of intrapulmonary vascular dilatation in candidates for liver transplant. *Chest.* 2018;153:414–26.
21. Soulaidopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2018;24(12):1285-1298.
22. Forde KA, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Pulse oximetry is insensitive for detection of hepatopulmonary syndrome in patients evaluated for liver transplantation. *Hepatology.* 2019; 69(1): 270-281.
23. Shub C, Tajik AJ, Seward JB, Dines DE. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc.* 1976; 51: 81-84.
24. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. Limitation of conventional techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 114: 59-65.

25. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with Allium sativum L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol.* 1998; 27: 232-235.
26. Román E, Córdoba J, Torrens M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:476–482.
27. Levitt DG, Levitt MD. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:193-215
28. Amodio P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Liver Int.* 2018;38(6):966-975
29. Acharya C, Bajaj JS. Current management of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1600-1612.
30. Tapper EB, Konerman M, Murphy S, Sonnenday CJ. Hepatic encephalopathy impacts the predictive value of the Fried Frailty Index. *Am J Transplant.* 2018;18(10):2566-2570.
31. Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, Pikarsky E, Heikenwalder M. The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol.* 2018;19(3):222-232.
32. Robin K, Alan P. Liver and biliary tract cancers. Lee G, Andrew I. (eds.*).* Goldman - Cecil Medicine, 26th ed, Philadelphia, Elsevier, 2020. p.1310-1313.
33. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-1462.
34. Haj M, Rockey DC. Predictors of clinical outcomes in cirrhosis patients. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(4):266-271.

Capitolul 41
Insuficiența hepatică acută

Laura Carina Tribus

Definiție

Insuficiența hepatică acută este o entitate exprimată clinic prin apariția encefalopatiei hepatice și a tulburărilor de coagulare (INR peste 1,5) la pacienții fără afecțiuni hepatice preexistente, în primele 26 de săptămâni de la debutul bolii (de obicei, al icterului); poate fi indusă de o multitudine de agenți etiologici ce produc necroză hepatocitară extinsă, iar în absența tratamentului prompt asociază un prognostic nefavorabil[1]. Deși diagnosticul acestei afecțiuni se stabilește la pacienții fără boli hepatice preexistente, există câteva excepții: prezentarea acută a bolii Wilson (la care ciroza subiacentă poate fi prezentă), a hepatitei autoimune, transmiterea verticală a virusului hepatitic B sau reactivarea acestuia, cu condiția ca aceste afecțiuni să fi fost diagnosticate în ultimele 26 de săptămâni.

Totodată, pacienții cu hepatită alcoolică severă pot dezvolta o formă particulară de insuficiență hepatică acută (*acute-on-chronic liver failure*), însă aceasta survine pe fondul unor modificări hepatice preexistente, majoritatea fiind consumatori cronici de băuturi alcoolice.

În trecut, pentru insuficiența hepatică acută s-au folosit denumiri precum insuficiență hepatică fulminantă, necroză hepatică acută sau hepatită fulminantă.

Date epidemiologice

Insuficiența hepatică acută este, în general, o afecțiune rară. La nivel global, incidența acesteia este de sub 10 cazuri la un milion de persoane pe an[2]. În timp ce, în Europa, supradozele de paracetamol (acetaminofen) sunt principala cauză a acesteia, în țările în curs de dezvoltare, suprainfecția cu virusul hepatitic D conduce cel mai adesea la insuficiență hepatică acută, din cauza cazurilor frecvente de hepatită cronică B în populația menționată. În SUA sunt descrise circa 2 000 de cazuri anual, ce apar preponderent în rândul populației de culoare albă (74% din cazuri)[3-5]. În ceea ce privește repartiția pe sexe, femeile dezvoltă în mai mare măsură insuficiență hepatică acută (73%) comparativ cu bărbații, iar ca vârstă, aceasta apare mai frecvent peste vârsta de 39 de ani la femei[6] și în jurul vârstei de 32 de ani, la bărbați. Prezența insuficienței hepatice acute la copiii sub 10 ani sau peste vârsta de 40 de ani asociază un prognostic sever.

Principalele cauze ce duc la instalarea insuficienței hepatice acute la femei sunt hepatita virală E (inclusiv în sarcină)[6] și hepatita autoimună.

Etiologie

Din punct de vedere etiologic, mai mulți factori pot fi implicați în apariția insuficienței hepatice acute. Principalele cauze sunt virusurile, medicamentele/toxicele, hipoperfuzia. De asemenea, hepatita autoimună, boala Wilson, steatoza acută de sarcină, infiltrarea malignă a ficatului sau limfohistiocitoza hemofagocitară (Tabelul1) pot sta la baza apariției sale.

Virusurile

pot duce la instalarea insuficienței hepatice acute sunt virusurile hepatitice A, B, C, D, E, dar și virusurile cu tropism hepatic: Epstein Barr, citomegalvirusul, *Herpes simplex*, adenovirusul[1]. Spre deosebire de virusul hepatitic C, care rareori determină insuficiență hepatică acută (în absența coinfecției cu virusul hepatitic B)[7], virusurile hepatitice A și B determină mai des această complicație (cel din urmă, în contextual unui episod de hepatită acută sau prin reactivarea unei hepatite B inactive în condiții de imunosupresie indusă

TABELUL 1. Cauzele insuficienței hepatice acute – ABCs

A	B	C	D	E	F	G	H	I
Acetaminofen Hepatita A *Amanita phaloides* Adenovirus	Hepatita B Sindromul Budd- Chiari	Hepatita C Citomegalovirus	Hepatita D *Drugs* (medicamente)	Hepatita E Virusul Epstein-Barr	*Acute fatty liver of pregnancy* (ficatul gras acut de sarcină)	Genetic – boala Wilson	Hipoperfuzia	Infiltrarea tumorală

de chimioterapice sau de terapii biologice). Pentru virusul hepatitic D, riscul de dezvoltare a insuficienței hepatice acute este mai mare în condițiile coinfecției cu virusul hepatitic B decât în cel al suprainfecției, iar pentru virusul hepatitic E este ridicat în zonele cu endemicitate: Rusia, Pakistan. Celelalte virusuri cu tropism hepatic determină insuficiență hepatică acută preponderent la imunodeprimați.

Medicamentele

a) Paracetamolul este cea mai comună cauză a insuficienței hepatice acute în țările dezvoltate[8], toxicitatea fiind dependentă de doză. Doze superioare celor terapeutice pot fi ingerate accidental, uneori în context suicidar sau pot fi folosite involuntar de către pacienții ce utilizează o serie de medicamente care conțin concentrații diferite de paracetamol. Uneori, prin inducția citocromului P450, paracetamolul poate deveni toxic hepatic la pacienții cu boală hepatică alcoolică sau în asociere cu tratamentele anticonvulsivante.

b) Alte medicamente pot produce lezarea acută a ficatului și atunci când sunt administrate în doze terapeutice, prin reacții idiosincrazice: antibiotice (amoxicilina, ciprofloxacina, doxiciclina, tetraciclina), antiinflamatoare nesteroidiene (aspirina), antiaritmice (amiodarona, fenitoina), izoniazida, suplimente alimentare. Complicația devine manifestă în primele 6 luni de la utilizarea lor.

Hipoperfuzia

În situații mai rare, hepatita ischemică, consecință a reducerii perfuziei hepatice la pacienții cu disfuncție cardiacă, sepsis, sindrom Budd-Chiari, boală veno-ocluzivă, consum de cocaină, poate determina afectare hepatică acută.

Patogenie

Patogenia insuficienței hepatice acute este diferită, în funcție de agentul etiologic declanșator. Astfel, de cele mai multe ori, pacienții prezintă necroze hepatocelulare semnificative, întinse, sau apoptoză. Agenții etiologici induc depleția rezervelor de ATP hepatocitar, producând balonizarea și distrucția celulară.

În ceea ce privește encefalopatia hepatică apărută în acest context, mecanismele patogenice sunt numeroase. Astfel, mediatorii inflamatori eliberați induc alterarea permeabilității barierei hemato-encefalice și modificarea microgliilor. De asemenea, creșterea amoniemiei prin deficite de metabolizare hepatocitară induce acumularea de glutation, depleția de ATP (adenozintrifosfat) și GTP (guanozintrifosfat) cu balonizarea astrocitelor și edem cerebral.

Tabloul clinic

În general, simptomele de prezentare sunt nespecifice[9] (fatigabilitate) sau digestive (inapetență, vărsături, prurit, icter, disconfort la nivelul hipocondrului drept). Anamneza rămâne importantă, aceasta stabilind – cât mai exact – momentul și contextul instalării icterului sclero-tegumentar (consum de băuturi alcoolice, utilizare de medicamente hepatotoxice, suplimente alimentare, posttransfuzional). La examenul obiectiv sunt prezente semnele de encefalopatie hepatică: inversarea ritmului nictemeral, flapping tremor sau diferite stadii de comă. Un element important ce trebuie apreciat în cursul examenului obiectiv este prezența/absența edemului cerebral[8], prin modificările reactivității pupilare induse de acesta (absente în stadiul I, hiperreactive în stadiile II și III, respectiv hipo-/areactive – midriază fixă în stadiul IV)[10]. De asemenea, hipertensiunea intracraniană determină bradicardie, creșterea tensiunii arteriale, depresie respiratorie (triada Cushing), convulsii. Nu în ultimul rând, în funcție de agentul etiologic ce a condus la apariția insuficienței hepatice acute, examenul obiectiv poate identifica:

- icter (lipsește în stadiile inițiale ale toxicității paracetamolului);
- leziuni cutanate veziculare, febră – hepatitele virale produse de virusul *Herpes simplex*[11];
- hepatomegalie sau ficat de dimensiuni reduse (indicator al necrozei hepatice semnificative și al unui prognostic sever);
- ascită.

Investigații paraclinice

Testele serice modificate în insuficiența hepatică acută sunt coagulograma (prelungirea INR peste 1,5 fiind parte a definiției acestui diagnostic, indicând insuficiența hepatocelulară)[12] precum și cele care evaluează integritatea morfologică a hepatocitelor: transaminazele serice și bilirubina. Transaminazele au, în general, valori marcat crescute, însă fără semnificație prognostică; astfel, normalizarea AST, ALT poate indica, pe de o parte, remisiunea insuficienței hepatice (concomitent cu normalizarea coagulogramei și apariția hipofosfatemiei)[13] sau, pe de altă parte, agravarea acesteia, prin epuizarea resurselor hepatice (în paralel cu agravarea INR și a timpului de protrombină). Deși pacienții prezintă INR modificat, testele de coagulare (trombelastografia) indică faptul că, de multe ori, aceștia nu au un status hipocoagulant și impun prudență în administrarea intempestivă a plasmei[14]. Asociat, pacienții pot dezvolta insuficiență renală acută (mai ales în intoxicația cu paracetamol[10]), dar și hipoglicemie, hipopotasemie, acidoză sau alcaloză, precum și creșterea LDH. Hemograma poate fi modificată la pacientele însărcinate cu sindrom HELLP (anemie, trombocitopenie)[15].

Uneori, etiologia insuficienței hepatice acute poate fi sugerată de tiparul testelor hepatice modificate:

- Citoliza hepatică marcată, cu valori ale transaminazelor de peste 3500 UI/l, și creșterea INR (cu bilirubina normală) sunt întâlnite în intoxicația cu paracetamol;
- Creșteri marcate ale transaminazelor, dar și ale LDH – în hepatita ischemică;
- În hepatita cu virusul hepatitic B – ALT crește preponderent, comparativ cu AST și are valori de peste 2 000 UI/l;
- La pacientele cu steatoză acută de sarcină sau sindrom HELP, citoliza hepatică (sub 1 000 UI/l) se însoțește de trombocitopenie;
- În infecția cu virusul *Herpes simplex*: citoliză marcată, leucopenie, reducerea bilirubinei;
- pacienții cu boala Wilson au deseori anemie hemolitică cu testul Coombs negativ, citoliză hepatică (AST mai mare decât ALT), fosfataza alcalină cu valori normale sau subnormale, creșterea creatininei.

Explorările imagistice în insuficiența hepatică acută sunt nespecifice și sunt utile, mai degrabă, pentru excluderea altor afecțiuni. Ecografia abdominală poate identifica ficatul cu aspect cirotic sau tumoral, semne de hipertensiune portală, tromboza venelor hepatice. Tomografia computerizată (CT) abdominală, de preferat fără substanță de contrast, pentru a preveni compromiterea funcției renale, poate evidenția ficat cu densitate redusă, iar examenul CT cerebral confirmă prezența edemului cerebral și exclude alte cauze de afectare cerebrală acută.

Diagnosticul pozitiv

Conform definiției, insuficiența hepatică acută se referă la instalarea diferitelor grade de encefalopatie hepatică asociate modificărilor de coagulare în primele 26 de săptămâni de la debutul bolii (de obicei, al icterului) la pacienții fără antecedente hepatice cunoscute. Coroborarea datelor anamnestice cu examenul clinic obiectiv și explorările paraclinice poate stabili diagnosticul și, în 60-80% dintre cazuri, agentul cauzator, a cărui identificare este importantă în stabilirea managementului terapeutic ulterior[16].

Anamneza poate fi utilă în situația pacienților conștienți, cooperanți, fără encefalopatie hepatică severă; pentru cei din urmă, anamneza aparținătorilor poate fi valoroasă, în măsura în care aduce date referitoare despre momentul instalării simptomatologiei, posibilul agent etiologic declanșator, tratamentele utilizate, antecedentele personale patologice sau consumul de băuturi alcoolice. Astfel, pacienții sau aparținătorii acestora ar trebui să precizeze:

- Momentul declanșării simptomatologiei (de exemplu, al vărsăturilor, icterului, disconfortului la nivelul hipocondrului drept);
- Antecedentele personale patologice: insuficiență cardiacă, sindrom de hipercoagulare, neoplazii, sindroame depresive, tentative anterioare de suicid;
- Medicațiile utilizate, inclusiv: OTC (*over-the-counter*), suplimentele alimentare și, dacă este posibil, cantitatea și durata utilizării lor;
- Informații despre consumul de băuturi alcoolice sau ciuperci;
- Utilizarea paracetamolului;
- Posibilii factori de risc pentru hepatitele acute A sau E, folosirea drogurilor cu administrare i.v., transfuzii de sânge, expunerea sexuală;
- Eventual, antecedentele heredo-colaterale de boală Wilson.

Examenul obiectiv trebuie realizat rapid și complet, în încercarea de a stabili agentul cauzal, evaluând cu atenție posibilele modificări tegumentare (culoare, erupții veziculare), ale tensiunii arteriale (la gravidele după a 20-a săptămână de sarcină, în suspiciunea de preeclampsie), ale ficatului sau splinei. Nu trebuie să uităm examenul neurologic (uneori dificil la pacienții cu encefalopatie hepatică severă), ce include atât obiectivarea edemului cerebral, cât și examenul corneei la lampa cu fantă (când există suspiciunea de boală Wilson).

Explorările paraclinice trebuie efectuate rapid și vizează identificarea agentului etiologic, precum și determinarea severității insuficienței hepatice acute. Sunt teste serologice uzuale (hemograma, teste funcționale hepatice, glicemia, teste ce evaluează funcția renală, electroliții serici, oximetria, amoniemia), dar și teste specifice, precum determinarea concentrației serice de paracetamol, a anticorpilor tip IgM pentru hepatitele virale acute, a anticorpilor anti-virus hepatic D la pacienții cu hepatită acută sau cronică virală B, autoanticorpii necesari diagnosticului de hepatită autoimună, ceruloplasmina (utilă în situația pacienților sub 40 de ani, cu anemie hemolitică Coombs negativă, inel Kayser-Fleisher, AST/ALT peste 2, scăderea fosfatazei alcaline, atunci când există suspiciunea de boală Wilson); se recomandă prudență în interpretarea valorilor ceruloplasminei, deoarece aceasta poate fi crescută la pacienții cu insuficiență hepatică acută, chiar și în absența bolii Wilson.

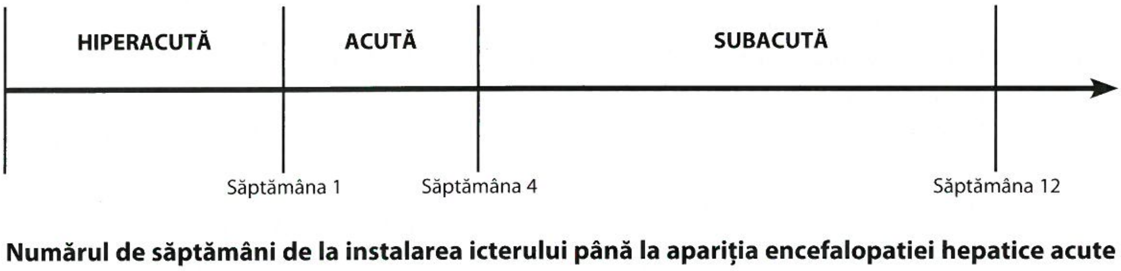

HIPERACUTĂ
ACUTĂ
SUBACUTĂ
Săptămâna 1
Săptămâna 4
Săptămâna 12
Numărul de săptămâni de la instalarea icterului până la apariția encefalopatiei hepatice acute

FIGURA 1. Clasificarea O'Grady a insuficienței hepatice

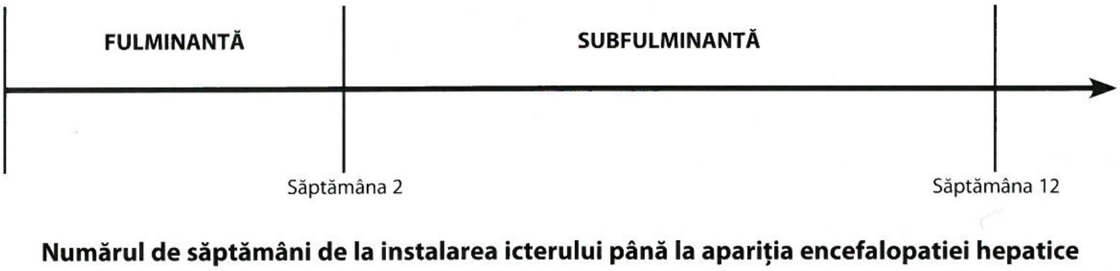

FULMINANTĂ
SUBFULMINANTĂ
Săptămâna 2
Săptămâna 12
Numărul de săptămâni de la instalarea icterului până la apariția encefalopatiei hepatice

FIGURA 2. Clasificarea Bernuau a insuficienței hepatice acute

Dacă analizele de laborator și imagistice mai sus-menționate nu pot identifica agentul etiologic, biopsia hepatică poate fi o alternativă. Deoarece există riscuri legate de realizarea acesteia în contextul tulburărilor de coagulare, se recomandă prudență în timpul acestei proceduri și realizarea ei pe cale transjugulară.

Clasificarea bolii

În funcție de intervalul de timp dintre apariția icterului și instalarea encefalopatiei hepatice, în practică se folosesc două clasificări diferite[17].

I. Sistemul O'Grady împarte insuficiența hepatică acută în trei forme clinice diferite:

a) hiperacută – când encefalopatia hepatică se instalează în prima săptămână după apariția icterului;
b) acută, când aceasta se manifestă între prima și a patra săptămână de la debutul icterului;
c) subacută, când encefalopatia se instalează la 4 săptămâni (4-12 săptămâni) după icter (Fig. 1).

Această clasificare are valoare prognostică și indică faptul că pacienții cu forme hiperacute, uzual induse de ingestia de paracetamol sau cu hepatite acute virale, cu encefalopatie hepatică rapid apărută după icter și coagulogramă modificată au prognosticul cel mai bun, chiar și în absența transplantului hepatic, după cum cei cu forme subacute, confundate deseori cu bolile hepatice cronice, la care encefalopatia și coagulograma se modifică progresiv au deseori prognostic rezervat, transplantul hepatic fiind o necesitate absolută pentru aceștia (reacții idiosincrazice după diferite medicamente).

II. Sistemul Bernuau împarte insuficiența hepatică acută în forma fulminantă (în care encefalopatia apare la două săptămâni după instalarea icterului) și subfulminantă (encefalopatia se obiectivează după două săptămâni de la apariția icterului sclero-tegumentar (Fig. 2).

Diagnosticul diferențial

Principala entitate clinică de care trebuie diferențiată insuficiența hepatică acută este hepatita acută severă, de orice cauză; în timp ce pacienții cu *hepatită acută severă* pot prezenta icter și modificarea coagulogramei, encefalopatia hepatică nu este prezentă. Astfel, prognosticul acestor pacienți este, de cele mai multe ori, favorabil, spre deosebire de cei cu insuficiență hepatică acută, care au o evoluție imprevizibilă și un prognostic rezervat[10].

Pacienții cu *hepatită alcoolică severă* pot evolua spre insuficiență hepatică acută, pe parcursul câtorva săptămâni sau luni[18]. De cele mai multe ori, aceștia sunt consumatori cronici de băuturi alcoolice și prezintă leziuni hepatice preexistente; de aceea, ei dezvoltă o formă specială de acutizare a hepatopatiei cronice, denumită *acute-on chronic liver failure*[19]. În practică, diferențierea celor două entități este importantă și din punctul de vedere al managementului terapeutic, pacienții cu hepatită alcoolică severă beneficiind de corticoterapie (nu și cei cu insuficiență hepatică acută), după cum transplantul hepatic este indicat și prioritizat pentru cei din urmă. Nu trebuie să uităm că un pacient consumator de băuturi alcoolice poate dezvolta insuficiență hepatică acută și în contextul utilizării de paracetamol (alcoolul potențând toxicitatea acetaminofenului). Nu în ultimul rând, insuficiența hepatică acută trebuie să fie diferențiată de *boala Wilson* (disartrie, tremor, parkinsonism ce pot precede apariția manifestărilor hepatice).

Tratament

Imediat după stabilirea diagnosticului, pacienții cu insuficiență hepatică acută trebuie spitalizați de urgență în secția de Terapie intensivă, ideal într-un centru în care transplantul hepatic să poată fi realizat (chiar dacă simptomatologia nu este foarte severă în momentul prezentării)[20]. Se recomandă, de asemenea, ca pacientul să se afle într-un salon în care zgomotele să fie reduse pe cât posibil, deoarece sunetele puternice (inclusive cele determinate de monitoare sau alarme) pot induce creșterea presiunii intracerebrale. Monitorizarea funcțiilor vitale este importantă, iar examenul neurologic se impune a fi realizat chiar și din două în două ore; asociat examenului clinic, analizele de sânge trebuie repetate, uneori, de trei ori/zi (hemograma, gazometria, glicemia, electroliții, creatinina, coagulograma); creșterea amoniemiei peste 150 µg/dl indică un risc crescut de herniere cerebrală[20]. Zilnic, se vor efectua transaminazele și bilirubina; scăderea valorilor serice ale transaminazelor poate sugera fie vindecarea (asociată și cu normalizarea bilirubinei, respectiv scăderea INR), fie epuizarea hepatică prin distrugere hepatocitară semnificativă (când cresc atât bilirubina, cât și INR)[20].

Tratamentul insuficienței hepatice acute cuprinde, de obicei, trei paliere diferite care trebuie utilizate aproape concomitent:

I. Măsurile generale: se adresează refacerii echilibrului volemic, prevenirii hemoragiilor digestive și infecțiilor.

II. Tratamentul etiologic.

III. Tratamentul complicațiilor.

I. Măsurile generale de tratament

Dacă pacienții prezintă hipotensiune (de obicei, prin vasodilatație periferică marcată, reducerea aportului hidric oral sau extravazarea lichidelor în spațiul extracelular) trebuie hidratați parenteral (de obicei cu clorură de sodiu 0,9%), concomitent cu refacerea echilibrului electrolitic[20]. Dacă tensiunea nu poate fi menținută în jurul valorii de 75 mm Hg, se impune administrarea de noradrenalină (având beneficii unanim admise, comparativ cu alți agenți vasopresori: nu tahicardizează și nu compromite fluxul sangvin splanhnic)[21]. Dacă instabilitatea hemodinamică persistă, se recomandă administrarea de hidrocortizon. Se impune prudență, însă, pentru a nu hiperhidrata pacienții.

Deoarece pacienții cu insuficiență hepatică acută prezintă modificări ale INR, care nu este foarte fidel în aprecierea riscului hemoragic în acest context, pentru *prevenția sângerărilor* (care de obicei, aparțin tractului digestiv superior) se recomandă administrarea unui antisecretor gastric. De asemenea, se impune prudență în utilizarea plasmei proaspete congelate, care poate duce la supraîncărcare volemică[22].

Nu trebuie să uităm că acești pacienți prezintă un risc ridicat de a dezvolta *infecții* bacteriene sau fungice. De aceea, trebuie recoltate examene de spută, urină, hemoculturi pentru toți pacienții, chiar dacă semnele de infecție nu sunt evidente[20,23-24]; de asemenea, în prezența ascitei, se impune examenul bacteriologic al lichidului de ascită. Nu se recomandă antibioterapia profilactică. În schimb, dacă există semne de infecție, agravarea encefalopatiei hepatice (aparent fără o cauză clară) sau elemente sugestive de sindrom biologic inflamator sistemic (SIRS), se poate iniția antibioterapia, utilizând antibiotice cu spectru larg (piperacilină-tazobactam sau o fluorochinolonă); totodată, se impune suspiciunea crescută de infecții fungice (frecvente la pacienții cu insuficiență hepatică și, deseori, tardiv diagnosticate)[25].

Nutriția este o component important în evoluția pacienților cu insuficiență hepatică acută. Trebuie evitate restricțiile proteice severe, care pot accentua catabolismul proteic. Un aport proteic de circa 60 g/zi este rezonabil. Dacă pacienții se pot alimenta, se preferă nutriția orală[10]; dacă nu, se recomandă folosirea nutriției parenterale, deoarece s-a demonstrat că plasarea unei sonde nazo-gastrice poate să determine creșterea presiunii intracraniene.

Trebuie *evitate*, de asemenea, medicamentele nefrotoxice, opioidele. Dacă pacienții sunt agitați, se pot administra, cu prudență, benzodiazepine cu acțiune de scurtă durată[20].

II. Tratamentul etiologic

Intoxicația cu paracetamol

După dozarea serică a acetaminofenului, tratamentul trebuie început cât mai urgent posibil după ingestia potențial toxică (peste 7,5 g), chiar și în absența simptomatologiei care, de altfel, este nespecifică (greață, vărsături) sau poate lipsi mai multe ore după ingestie.

Se poate administra cărbune activ 1 g/kg corp, pe cale orală, maximum 50 g (în absența contraindicațiilor), pentru decontaminarea gastrointestinală, dacă pacienții se prezintă în primele 4 ore după ingestie[26]. Nu sunt recomandate, uzual, provocarea vărsăturilor sau lavajul gastric care, așa cum au arătat studiile, au valoare inferioară cărbunelui activ[27].

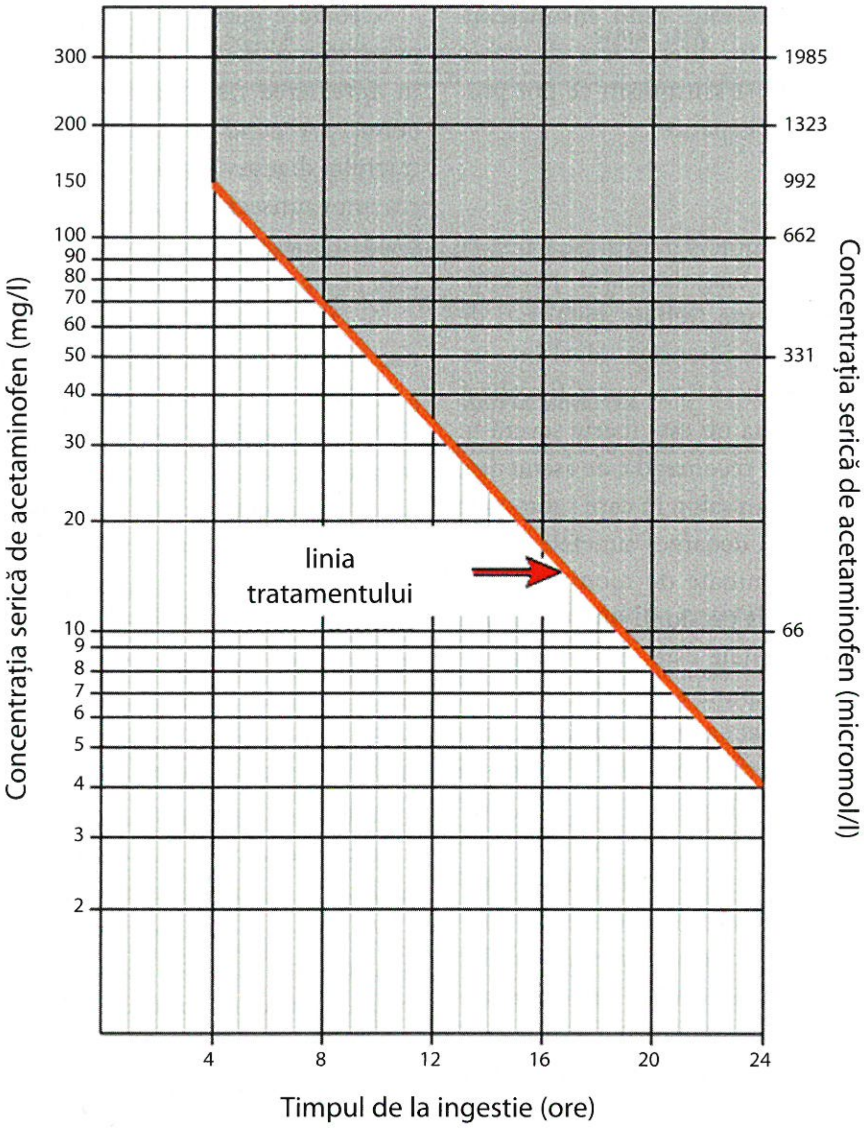


FIGURA 3. Nomograma Rumack-Matthew

De obicei, N-acetilcisteina, antidotul acetaminofenului, ce acționează prin refacerea rezervelor hepatice de glutation, poate fi administrată pacienților cu insuficiență hepatică acută indusă de paracetamol, celor cu forme etiologice mai puțin clare, nedeterminate, precum și pacienților cărora nu li se poate efectua transplant hepatic[28]. Este necesar să avem o suspiciune ridicată pentru acest diagnostic, deoarece pentru alcoolici o cantitate de 4 g de paracetamol poate fi hepatotoxică. Astfel, administrată în timp util, s-a demonstrat că acetilcisteina ameliorează net prognosticul și scade mortalitatea[29].

Indicațiile administrării de N-acetilcisteină, antidotul acetaminofenului, în ingestia unor supradoze sunt următoarele:

- Concentrația serică de acetaminofen la 4 ore sau mai mult după ingestie (valabil pentru preparatele cu eliberare rapidă) depășește linia tratamentului (așa cum se observă în Fig. 3); de menționat că pentru preparatele cu eliberare lentă este necesară a doua determinare a concentrației serice de acetaminofen, pentru a surprinde cel de-al doilea vârf);
- Pacienții care, posibil, au ingerat mai mult de 150 mg/kg corp (circa 7,5 g) și la care nu se poate determina concentrația serică a acetaminofenului în primele 8 ore de la ingestie;
- Pacienții care nu pot preciza ora ingestiei, dar care au o concentrație serică de acetaminofen mai mare de 66 µmol/l;
- Pacienții ce relatează ingestia de acetaminofen, fără afectare hepatică;
- Pacienții care menționează ingestia de acetaminofen, cu prezentare tardivă la camera de gardă (mai mult de 24 de ore de la ingestie), dar care asociază modificări ale testelor funcționale hepatice.

Pentru eficiență maximă, antidotul trebuie administrat cât mai rapid posibil, ideal în primele 8 ore post-ingestie, chiar anterior modificării testelor funcționale hepatice[29]. Există mai multe scheme terapeutice de administrare a N-acetilcisteinei, cea mai utilizată fiind schema cu administrare pe parcursul a 20-21 de ore, a unei cantități de 300 mg/kg N-acetilcisteină i.v. (prima administrare 150 mg/kg, timp de o oră, a doua administrare, timp de 4 ore, 12,5 mg/kg/oră, iar ultima administrare este de 12,5 mg/kg/oră, pentru următoarele 16 ore). Fără a fi diferențe majore față de calea de administrare intravenoasă, N-acetilcisteina se poate administra oral, pe parcursul a 72 de ore, după cum urmează: 140 mg/kg, ca doză de încărcare, urmată de o doză de 70 mg/kg la fiecare 4 ore (în total fiind necesare 17 doze)[30]. Ca efecte secundare la utilizarea N-acetilcisteinei pot apărea reacții anafilactoide sau vărsături și modificarea INR[31]. La întreruperea tratamentului cu N-acetilcisteină se recomandă dozarea ALT și a concentrației serice de acetaminofen[32].

Pentru pacienții care nu pot preciza momentul ingestiei de acetaminofen, se recomandă determinarea concentrației serice a acestuia și inițierea cât mai rapidă a N-acetilcisteinei; de asemenea, la sfârșitul perioadei de tratament se recomandă repetarea determinării concentrației serice de acetaminofen.

Același protocol poate fi folosit și pentru femeile însărcinate care utilizează supradoze de acetaminofen, aplicând nomograma Rumack-Matthew.

- Pacienții cu insuficiență hepatică acută determinată de *infecția acută cu virusul hepatitic B* pot beneficia de administrarea de analogi nucleozidici/nucleotidici[33];
- Pacienții cu *infecție cu virusul Herpes simplex* pot primi aciclovir 5 mg/kg (adaptat la funcția renală) la 8 ore, timp de 7 zile;
- În *hepatita autoimună* se recomandă prudență în utilizarea tratamentelor cu cortizon, acestea putând accentua riscul infecțios; poate fi utilizat prednisonul 40-60 mg/zi la pacienții fără encefalopatie hepatică, însă instalarea acesteia este o indicație fermă pentru realizarea cât mai rapidă a transplantului hepatic[34];
- Pentru pacienții cu boală Wilson și insuficiență hepatică acută, transplantul hepatic reprezintă o urgență, deoarece rolul chelatorilor de cupru în acest context este discutabil.
- După ingestia de *Amanita phaloides* se indică administrarea rapidă de cărbune activ, ce fixează amatoxina și ameliorează prognosticul.

III. Tratamentul complicațiilor

1) Dezechilibrele hidro-electrolitice și acido-bazice apar în contextul hipoperfuziei generalizate și al infecțiilor. De obicei, pacienții cu insuficiență hepatică acută dezvoltă alcaloză metabolică și respiratorie, iar în stadiile avansate se instalează acidoza; alcaloza metabolică poate contribui la accentuarea encefalopatiei hepatice, prin favorizarea conversiei NH_4 (care nu poate traversa bariera hemato-encefalică) în NH_3 (ce o poate traversa)[35].

- Hipopotasemia poate accentua encefalopatia hepatică (prin creșterea sintezei renale de amoniac) și trebuie corectată cât mai repede.
- Hiponatremia, de asemenea frecventă în insuficiența hepatică, apare secundar secreției excesive a hormonului antidiuretic, indusă de hipoperfuzia tisulară; de aceea, pentru a preveni demielinizarea, corecția hiponatremiei trebuie realizată progresiv.
- Hipofosfatemia, uzual întâlnită la acești pacienți, reprezintă un element de prognostic favorabil, indicând regenerarea hepatocitară, și nu trebuie corectată.
- Hipoglicemia impune monitorizarea frecventă și corecția rapidă cu soluții hipertonice de glucoză[36].

2) Spre deosebire de encefalopatia hepatică apărută la pacienții cu ciroză, al cărei tratament este patogenic și standardizat, managementul acesteia în contextul insuficienței hepatice acute este dificil și nu există un tratament specific, studiile demonstrând că lactuloza sau rifaximina nu sunt eficiente pentru acești pacienți. Se poate încerca terapia de substituție renală continuă (*continuous renal replacement therapy* – CRRT) în scopul îndepărtării amoniacului, ca o terapie de „punte" spre transplantul hepatic[37].

3) Edemul cerebral este întâlnit la pacienții cu encefalopatie hepatică stadiile III și IV și reprezintă principala cauză de deces a acestor pacienți, prin angajare cerebrală[10]. Clinic, pacienții dezvoltă triada Cushing (hipertensiune, bradicardie, respirații neregulate) dar, uneori, chiar și în stadiile avansate, aceasta poate lipsi. Creșterea presiunii intracerebrale ar putea fi prevenită prin menținerea unui mediu liniștit în jurul pacienților, ridicarea capului patului sau administrarea preventivă de soluții saline hipertonice. Deoarece sonda nazo-gastrică poate induce agitație psihomotorie și, implicit, creșterea presiunii intracerebrale, se recomandă ca aceasta să fie folosită numai la pacienții intubați. Se pot administra soluții hiperosmolare (manitol 0,5-1 g/kg, bolus i.v., cu monitorizarea natremiei și a volemiei), cu eficiență tranzitorie. Transplantul hepatic este singurul tratament eficient al acestei complicații. În prezent, se încearcă o serie de terapii experimentale, precum inducerea hipotermiei sau administrarea de indometacină (ce determină vasoconstricție cerebrală și reduce edemul cerebral)[38].

4) Insuficiența renală acută apare la circa 50% dintre pacienții cu insuficiență hepatică acută, mai ales în cea indusă de consumul de paracetamol[10]. Poate fi prevenită prin evitarea utilizării medicamentelor nefrotoxice, perfuzarea adecvată sau, dacă s-a instalat, pacienții pot beneficia de diferite tehnici de hemofiltrare (de preferat cea continuă, veno-venoasă, care este mai bine tolerată decât cea intermitentă din

TABELUL 2. **Criteriile King's College în insuficiența hepatică acută**

Criteriile King's College	
Insuficiența hepatică acută indusă de acetaminofen	**Alte cauze de insuficiență hepatică acută**
• pH-ul sub 7,3 (indiferent de gradul encefalopatiei hepatice) **SAU** • Encefalopatie hepatică stadiile III sau IV și • Timpul de protrombină peste 100 s și • Creatinina serică peste 3,4 mg/dl	• Timpul de protrombină peste 100 s (indiferent de gradul encefalopatiei hepatice) **SAU** oricare 3 dintre următoarele (indiferent de severitatea encefalopatiei hepatice): 1. Vârsta sub 10 ani sau peste 40 de ani 2. Etiologia: hepatita non-A, non-B, reacții idiosincrazice medicamentoase 3. Icter instalat cu cel puțin 7 zile anterior apariției encefalopatiei 4. Timpul de protrombină peste 50 s 5. Bilirubina serică peste 18 mg/dl

punctul de vedere al echilibrului hemodinamic și al parametrilor legați de presiunea intracraniană)[39].

5) Complicațiile pulmonare frecvent întâlnite în insuficiența hepatică acută sunt infecțiile și edemul pulmonar, ce necesită antibioterapie adecvată, eventual suport ventilator[10].

Transplantul hepatic rămâne singura soluție terapeutică eficientă pentru pacienții cu insuficiență hepatică acută care, de altfel, sunt prioritari pe listele de transplant. O etapă dificilă în managementul acestor pacienți este reprezentată de identificarea celor care au șanse de vindecare în absența transplantului hepatic, precum și a celor care nu vor supraviețui în absența acestuia; de aceea, studiile au demonstrat că pot fi considerați factori ce indică necesitatea transplantului hepatic: severitatea encefalopatiei hepatice, vârsta și cauza acesteia (Tabelul 2). În absența transplantului hepatic s-a încercat terapia MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), care a crescut rata de supraviețuire la 60% dintre pacienți. De asemenea, în viitor, transplantul de hepatocite, xenotransplantarea – transplantarea unui organ non-uman[40], utilizarea factorului stimulator de colonii granulocitare ar putea fi soluții terapeutice de succes în insuficiența hepatică acută.

Evoluție. Complicații

În absența diagnosticului cât mai precoce, a managementului terapeutic corect și eventual a transplantului hepatic, evoluția pacienților cu insuficiență hepatică acută este nefavorabilă, spre complicații și deces.

Pacienții cu insuficiență hepatică acută pot dezvolta complicații clinice sau paraclinice:

- encefalopatie hepatică;
- edem cerebral;
- convulsii;
- insuficiență renală acută;
- edem pulmonar acut;
- infecții pulmonare;
- diselectrolitemii (hiponatremie, hipopotasemie);
- hipoglicemie;
- acidoză sau alcaloză metabolică.

Prognosticul și monitorizarea bolii

La circa 60% dintre pacienți, prognosticul este favorabil chiar și în absența transplantului hepatic[41], iar principalii factori ce indică evoluția nefavorabilă sunt reprezentați de severitatea encefalopatiei hepatice, vârsta pacientului și cauza insuficienței hepatice acute[42]; astfel, pacienții cu encefalopatie hepatică stadiile III sau IV, cu vârste sub 10 ani sau peste 40 de ani au o evoluție, în general, nefavorabilă. De asemenea, pacienții cu insuficiență hepatică acută determinată de acetaminofen, hepatita ischemică sau steatoza acută de sarcină au șanse de supraviețuire mai mari comparativ cu cei cu insuficiență hepatică acută produsă de hepatita B, hepatita autoimună sau sindromul Budd-Chiari. Pentru pacienții aflați pe lista de transplant, prognosticul nu poate fi stabilit cu precizie, fiind posibil ca unii să decedeze în așteptarea acestuia (40-60%)[42]. Supraviețuirea post-transplant este de circa 80% la un an, iar procentajul cel mai mare de decese în această perioadă se înregistrează în primele trei luni, deseori prin complicațiile neurologice și cele infecțioase induse de imunosupresie[11].

În încercarea de a identifica pacienții cu indicație de transplant hepatic, în ultimii ani au fost imaginate câteva modele de predicție a evoluției bolii[43]: criteriile King's College (Tabelul 2), MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) – utilizat, cu predilecție, pentru predicția supraviețuirii pacienților cu boli hepatice cronice, dar care poate fi folosit și la cei cu insuficiență hepatică acută (bilirubină, creatinină, INR), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)[44] sau Clichy.

Dintre acestea, criteriile King's College sunt cel mai frecvent utilizate, iar predictorii ce indică necesitatea transplantului hepatic sunt diferiți, în funcție de etiologie, după cum se observă în Tabelul 2 .

DE REȚINUT

- Stabilirea cât mai rapidă a diagnosticului de insuficiență hepatică acută este cheia succesului în managementul acestor pacienți.
- Majoritatea cauzelor de insuficiență hepatică acută sunt determinate de ingestia de paracetamol (acetaminofen), pentru care administrarea antidotului – N-acetilcisteină – trebuie inițiată rapid (în primele 8 ore) pentru a reduce rata mortalității.
- Pacienții alcoolici pot dezvolta insuficiență hepatică chiar și după utilizarea unor doze mai mici de acetaminofen (alcoolul potențând toxicitatea celui din urmă).
- Se impune prudență în corectarea intempestivă a INR, care, la acești pacienți, nu este un indicator fidel al riscului hemoragic și care, de altfel, este un element util în monitorizarea și evaluarea prognosticului.
- Se recomandă identificarea precoce a infecțiilor, ce pot să agraveze insuficiența hepatică acută și să inducă insuficiență multiplă de organ; în prezența lor, antibioterapia cu spectru larg devine obligatorie.
- Sunt necesare studii care să stabilească, mai clar, tratamentul encefalopatiei hepatice în insuficiența hepatică acută, precum și beneficiul terapiilor experimentale (transplantul de celule hepatocitare, xenotransplantarea).

Bibliografie

1. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology.* 2008;47(4):1401-15.
2. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369 (26):2525-34.
3. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al, for the Acute Liver Failure Study Group. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2498-508.
4. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al, for the Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364-72.
5. Davern TJ 2nd, James LP, Hinson JA, et al, for the Acute Liver Failure Study Group. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology.* 2006;130(3):687-94.
6. Ichai P, Samuel D. Epidemiology of liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(10):610-7.
7. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut.* 1999;45(4):613-7.
8. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(3):191-8.
9. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 1993;329(25):1862-72. Erratum in: *N Engl J Med.* 1994;330(8):584.
10. Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis.* 1993;13(4):395-413.
11. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, Rizzi R, Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):334-8.
12. Schiødt FV, Balko J, Schilsky M, Harrison ME, Thornton A, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Thrombopoietin in acute liver failure. *Hepatology.* 2003;37(3):558-61.
13. Squires MH 3rd, Dann GC, Lad NL, et al. Hypophosphataemia after major hepatectomy and the risk of post-operative hepatic insufficiency and mortality: an analysis of 719 patients. *HPB* (Oxford). 2014;16(10):884-91.
14. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(4):780-6.
15. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet.* 1995;345(8943):163-9.
16. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22(2):257-69.
17. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342(8866):273-5. Erratum in: *Lancet* 1993;342(8877):1000.
18. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(39):4905-12.
19. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res.* 2011;41(9):805-12.
20. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2012;55(3):965-7.
21. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(9):542-53.

22. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):95-107.
23. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1997;349(9058):1081-5.
24. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel; Wendon, J; Panel members; Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative; Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-1081.
25. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol.* 1991;12(1):1-9.
26. Spiller HA, Winter ML, Klein-Schwartz W, Bangh SA. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. *J Emerg Med.* 2006;30(1):1-5.
27. Underhill TJ, Greene MK, Dove AF. A comparison of the efficacy of gastric lavage, ipecacuanha and activated charcoal in the emergency management of paracetamol overdose. *Arch Emerg Med.* 1990;7(3):148-54.
28. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al; Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137(3):856-64, 864.e1.Erratum in: *Gastroenterology.* 2013;145(3):695. Dosage error in article text.
29. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med.* 1991;20(10):1058-63.
30. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med.* 1988;319(24):1557-62.
31. Kerr F, Dawson A, Whyte IM, et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med.* 2005;45(4):402-8.
32. Whyte IM, Buckley NA, Reith DM, Goodhew I, Seldon M, Dawson AH. Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Ther Drug Monit.* 2000;22(6):742-8.
33. Belongia EA, Costa J, Gareen IF, et al. NIH consensus development statement on management of hepatitis B. *NIH Consens State Sci Statements.* 2008;25(2):1-29.
34. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722.
35. Yanda RJ. Fulminant hepatic failure. *West J Med.* 1988;149(5):586-91.
36. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1993;341(8838):157-8.
37. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, Olson JC, Karvellas CJ; US Acute Liver Failure Study Group. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology.* 2018;67(2):711-720.
38.Clemmesen JO, Hansen BA, Larsen FS. Indomethacin normalizes intracranial pressure in acute liver failure: a twenty-three-year-old woman treated with indomethacin. *Hepatology.* 1997;26(6):1423-5.
39. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med.* 1993;21(3):328-38.
40. Starzl TE, Murase N, Thomson AW, Trucco M, Rao A. Regulation of immune reactivity and tolerance by antigen migration and localization: with particular reference to allo- and xenotransplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(4):1806-11.
41. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):724-32.
42. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):947-54.
43. Dhiman RK, Seth AK, Jain S, Chawla YK, Dilawari JB. Prognostic evaluation of early indicators in fulminant hepatic failure by multivariate analysis. *Dig Dis Sci.* 1998;43(6):1311-6.
44. Craig DG, Zafar S, Reid TW, Martin KG, Davidson JS, Hayes PC, Simpson KJ. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1408-15.

Capitolul 42
Litiaza biliară. Colecistita acută

LITIAZA BILIARĂ

Romeo Ioan Chira, Mihaela Mocan, Simina Viziteu

Definiție

Cea mai frecventă afecțiune a tractului biliar este reprezentată de litiaza biliară. Aceasta se definește prin prezența calculilor la nivelul colecistului și/sau al căilor biliare intra- ori extrahepatice. Deși de cele mai multe ori este asimptomatică, litiaza veziculară poate să devină clinic manifestă fie prin migrarea calculilor în coledoc, fie prin inclavarea lor în infundibul sau în ductul cistic.

Date epidemiologice

Litiaza biliară reprezintă o cauză majoră de morbiditate și este întâlnită la aproximativ 10% din populația adultă[1]. Prevalența patologiei este în strânsă legătură cu sexul, vârsta și zona geografică. Sexul feminin este mai predispus, femeile fiind afectate de aproximativ 3 ori mai mult decât bărbații[1]. În timp ce prezența calculilor biliari este rară la persoanele sub 30 de ani (excepție făcând pacienții care prezintă patologie hemolitică), aceasta crește cu înaintarea în vârstă la ambele sexe. La nativii americani, prevalența litiazei biliare este mult crescută, în comparație cu est-europenii sau japonezii. Această diferență poate fi explicată și prin obiceiurile alimentare.[1]

Factorii de risc

Factorii de risc pentru litiaza colesterolică se pot clasifica în modificabili și nemodificabili. Cei mai importanți factori nemodificabili sunt sexul, vârsta, istoricul familial și genetica. Rolul factorului genetic a fost demonstrat prin agregarea familială și incidența mai mare a calculilor la gemenii monozigoți decât la cei dizigoți.

Sarcina predispune la formarea de calculi prin două mecanisme. Primul mecanism constă în încetinirea evacuării bilei din vezicula biliară, determinând stază, iar al doilea în modificarea compoziției bilei, aceasta devenind litogenă. Riscul dezvoltării litiazei biliare crește cu numărul de sarcini. De asemenea, terapiile hormonale pe bază de estrogeni, folosite în menopauză, predispun la formarea de calculi biliari. Utilizarea anticoncepționalelor orale prezintă un risc ușor crescut și tranzitoriu, acesta dispărând după aproximativ 10 ani. Totuși, cel mai mare risc este reprezentat de asocierea vârstei sub 40 de ani și folosirea unor doze crescute de contraceptive orale.[2]

Biosinteza și secreția crescute de colesterol din obezitate, dar și pierderea rapidă în greutate au fost incriminate ca factori de risc modificabili. Obezitatea predispune la litiază biliară simptomatică. Deși mecanismul prin care dietele hipolipidice/hipocalorice sau chirurgia bariatrică pot duce la formarea de calculi biliari nu este pe deplin cunoscut, se crede că secreția entero-hepatică a sărurilor biliare scade, iar mobilizarea colesterolului tisular duce la creșterea concentrației acestuia din bilă. Fibrații utilizați pentru hipertrigliceridemie predispun la formarea de bilă litogenă, prin alterarea biosintezei de acizi biliari și colesterol.

Alte patologii care se asociază cu formarea calculilor colesterolici sunt diabetul zaharat tip 2, sindromul metabolic și hiperinsulinismul. Boala Crohn cu implicarea ileonului terminal sau rezecțiile ileale predispun la formarea de calculi pigmentari.

Unele medicamente cu excreție biliară, de exemplu ceftriaxona, pot predispune la formarea de *sludge* biliar prin utilizarea lor timp îndelungat, cum se întâmplă pe secțiile de terapie intensivă. De asemenea, octreotida, utilizată pentru tratamentul acromegaliei, predispune la formarea litiazei biliare prin încetinirea tranzitului intestinal și a evacuării veziculei biliare, reducând eliberarea de colecistokinină.[1]

Factorii protectori

Formarea calculilor poate fi prevenită prin alimentația bogată în fibre și acizi grași mono- și polinesaturați, consumul regulat de cafea, activitatea fizică minimum 30 de minute/zi de 5 ori pe săptămână, care ajută la menținerea greutății normale, administrarea vitaminei C și a statinelor.[3]

Etiopatogenie

Compoziția calculilor biliari este variată; cei mai mulți sunt micști și alcătuiți în procente diferite din colesterol, bilirubinat sau palmitat de calciu, proteine și mucus. În funcție de componentul principal, aceștia se împart în calculi colesterolici și calculi pigmentari. Cel mai des întâlniți sunt cei colesterolici, în proporție de 75%. Au fost descrise patru mecanisme implicate în formarea bilei litogene. Primul și cel mai important proces, dar care nu este suficient singur, este alterarea compoziției bilei, care devine suprasaturată cu colesterol. Această modificare poate avea drept cauză fie hiposecreția de acizi biliari (suport nutritiv parenteral de lungă durată, rezecții ileale), fie secreția crescută de colesterol (obezitate, sexul feminin, sarcină), fie ambele. Al doilea mecanism este formarea anormală a veziculelor de colesterol, care sunt instabile, din cauza conținutului crescut de colesterol, și care vor fuziona și agrega. În etapa următoare se produce nucleația cristalelor de colesterol monohidrat, favorizată de substanțele întâlnite în bilă: glicoproteine și alte proteine (α_1-glicoproteina acidă, α_1-antichimotripsina), dar și de mucină. În final, hipomotilitatea veziculei biliare conduce la formarea sedimentului biliar.

Calculii biliari pigmentari se împart în două categorii: negri și bruni, și diferă atât prin compoziție, cât și prin patogeneză. În urma afecțiunilor hemolitice (sferocitoza, talasemia, hipersplenismul din ciroza hepatică, malaria) rezultă un exces de bilirubină conjugată în bilă, care este ușor deconjugată prin mecanisme enzimatice sau non-enzimatice și devine insolubilă, astfel precipită în bilă și, prin agregare, poate duce la formarea de calculi negri. Aceștia se formează de cele mai multe ori în bila sterilă și sunt compuși predominant din bilirubinat de calciu. Pe de altă parte, calculii pigmentari bruni sunt mai rari (<5%) și se formează în urma infecției cronice bacteriene sau parazitare a arborelui biliar, fiind localizați predominant extravezicular. Sub acțiunea beta-glucuronidazei bacteriene are loc deconjugarea bilirubinei din bilă, care va precipita cu calciul.

Tabloul clinic

Cei mai mulți pacienți cu litiază biliară sunt, în general, asimptomatici (litiaza biliară veziculară latentă), iar patologia este decelată incidental în urma unei ecografii abdominale.

Litiaza biliară simptomatică se manifestă, tipic, prin colica biliară. Aceasta este o durere de tip visceral, care are ca substrat contracția puternică a veziculei biliare, mediată hormonal și neuronal. Prin creșterea presiunii intraveziculare, generate de un calcul ce obstruează temporar calea de evacuare, apare brusc o durere de intensitate crescută, surdă, continuă, localizată în hipocondrul drept sau în epigastru, ce poate iradia posterior interscapulovertebral sau în omoplatul drept. Poate fi însoțită de greață, vărsături alimentare sau bilioase și diaforeză și, în mod tipic, durează între 30 și 60 de minute, apoi scade în intensitate, cu posibilitatea persistenței până la 6 ore. Printre factorii declanșatori se numără mesele bogate în grăsimi sau alimente colecistokinetice, ce declanșează durere postprandială, iar pozițiile antialgice nu ajută la ameliorarea acesteia. Totuși, există o categorie de pacienți la care colica biliară apare în timpul nopții („de cantus gali"), fără a avea legătură cu mesele. Recurența episoadelor de colică biliară este variabilă, de la câteva zile până la câțiva ani. Odată ce pacienții încep să prezinte simptome, au un risc mai mare de a dezvolta complicațiile litiazei biliare.[4]

Examenul obiectiv poate decela un pacient agitat, cu sensibilitate la palpare în hipocondrul drept, ce dispare odată cu colica biliară. Semnul evocator, dar foarte rar prezent, este manevra Murphy pozitivă: apăsarea ușoară cu degetul plasat în dreptul regiunii topografice care corespunde veziculei biliare reproduce durerea în timpul inspirației profunde. Este un semn cvasi-patognomonic, dar rar și frecvent înlocuit de sensibilitatea la palpare în hipocondrul drept.

Investigații paraclinice

Atât în timpul colicilor biliare, cât și în afara lor, analizele de laborator sunt nemodificate. Valorile patologice, alături de alte semne și simptome, ca icter, febră, tahicardie, indică prezența complicațiilor.

Ecografia abdominală reprezintă metoda de elecție pentru a diagnostica litiaza biliară. Avantajele ei constau în faptul că este o investigație neinvazivă, necostisitoare și ușor accesibilă, cu sensibilitate și specificitate de peste 95%, ce poate decela calculi de până la 2-3 mm. Aspectul tipic pentru litiaza veziculară este cel al unei imagini hiperecogene prezente în vezicula biliară, care produce con de umbră posterior și se modifică în funcție de poziția pacientului (Fig. 1). Litiaza veziculară trebuie diferențiată de polipii colesterolici, asemănători din punct de vedere imagistic, dar care prezintă artefact de reverberație în „coadă de cometă" și nu sunt mobili. Rezultatele fals negative pot apărea în cazul în care vezicula biliară este examinată postprandial și este contractată. *Sludge*-ul biliar este vizualizat prin ecografie abdominală ca fiind ecogen, dar fără umbră acustică posterioară, iar din cauza viscozității crescute nu își modifică poziția așa rapid precum calculii. În cazurile în care pacienții

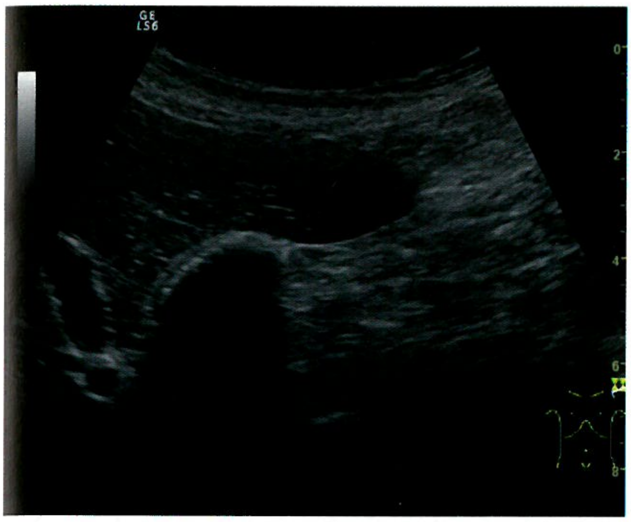


FIGURA 1. Ecografie abdominală. Litiază veziculară de mari dimensiuni, cu umbră acustică, ce ocupă complet lumenul veziculei biliare, care are perete hiperecogen.

prezintă colică biliară, dar prin ecografia abdominală nu se vizualizează calculii veziculari, investigația trebuie repetată după câteva săptămâni.[5]

În cazul în care litiaza biliară nu poate fi vizualizată prin ecografie abdominală, alternativele diagnostice sunt reprezentate de imagistica de ecoendoscopie sau rezonanță magnetică (IRM). Ecoendoscopia poate decela calculi foarte mici, care au fost omiși în timpul ecografiei abdominale. Metoda este mai sensibilă și, prin contactul direct cu antrul gastric, colecistul este mai bine vizualizat, fără a exista suprapunerea ficatului sau a aerului din tubul digestiv. Este preferată la pacienții cu obezitate, când ecografia abdominală nu este diagnostică. Colangiografia prin rezonanță magnetică (C-IRM) este o metodă sensibilă și neinvazivă, care permite vizualizarea calculilor situați în calea biliară principală (CBP) și precede investigațiile invazive, cum ar fi colangio-pancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) sau colangiografia transhepatică percutanată. ERCP este indicată în cazurile în care se ia în considerare o terapie endoscopică a litiazei coledociene[3].

Rareori, radiografia abdominală simplă (pe gol) poate decela litiaza veziculară, deoarece calculii conțin prea puțin calciu și sunt radioopaci. Această examinare poate fi utilă în cazul altor patologii asociate: vezicula biliară de porțelan, colecistită emfizematoasă sau aerobilie.

Tomografia computerizată (CT) abdominală are o sensibilitate redusă pentru diagnosticul litiazei biliare, din aceleași motive ca radiografia abdominală pe gol.[4]

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de litiază biliară este susținut de prezența colicilor biliare tipice, însoțite de vizualizarea directă a calculilor biliari prin ecografie abdominală sau alte metode sensibile.

Clasificarea bolii

Litiaza biliară poate fi împărțită în trei categorii, în funcție de localizarea calculilor:

a) litiaza veziculară;
b) litiaza intrahepatică – formă rară;
c) litiaza coledociană.

O altă clasificare a acestei patologii o împarte în litiază biliară asimptomatică, respectiv simptomatică.

Diagnosticul diferențial

Simptomele întâlnite la pacienții cu litiază biliară trebuie diferențiate de cele prezente în alte patologii. Anamneza, analizele de laborator, dar și ecografia abdominală sunt metode utile pentru a facilita diagnosticul diferențial între aceste patologii.

La pacienții cu durere localizată în epigastru trebuie să se excludă ulcerul gastroduodenal, pancreatita acută, infarctul miocardic acut și dispepsiile funcționale. În *ulcerul gastroduodenal*, durerea este localizată în epigastru, având caracter de arsură, iar în caz de complicații iradiază posterior. Aceasta apare recurent și cedează la medicația antiacidă. La palparea abdominală, pacientul poate prezenta sensibilitate în zona respectivă. Investigația care stabilește diagnosticul final este reprezentată de endoscopia digestivă superioară cu prelevare de biopsii. În ceea ce privește *pancreatita acută*, pacientul prezintă o durere foarte severă și continuă în epigastru, ce iradiază în hipocondrul drept și stâng, dar și posterior, atunci când este implicat și retroperitoneul. Pe lângă modificările examenului obiectiv în funcție de etiologie, examinările biologice prezintă valori patologice (leucocitoză, creșterea amilazei și lipazei serice). Radiografia abdominală, ecografia abdominală și CT sunt examinările ce trebuie efectuate în vederea stabilirii diagnosticului. Manifestarea clinică tipică *din infarctul miocardic acut* este durerea toracică cu debut acut, în repaus, ce durează mai mult de 20 de minute și care nu cedează la nitroglicerină, cu iradiere în membrul superior stâng și mandibulă. Asociat, pacienții prezintă dispnee și simptome vegetative. Efectuarea unei electrocardiograme și dozarea troponinelor nu trebuie amânate.

În schimb, dacă durerea este localizată în hipocondrul drept, trebuie suspectată colecistita acută, colica renală, pneumonia bazală dreaptă sau sindromul de intestin iritabil. *Colica renală* este manifestarea clinică tipică pentru pacienții cu litiază renală. Durerea intermitentă apare în unul dintre flancuri și iradiază anterior și inferior către organele genitale. Precum colica biliară, aceasta se asociază cu greață și vărsături. Dacă ecografia abdominală nu poate vizualiza calculi la nivelul rinichiului, iar suspiciunea este înaltă, se va efectua CT fără substanță de contrast. În cazul unui pacient cu *pneumonie bazală dreaptă*, acesta va prezenta tuse seacă sau productivă, dispnee, febră, junghi toracic, iar radiografia pulmonară va confirma diagnosticul. În toate cazurile de durere abdominală se poate face diagnosticul diferențial cu *sindromul de intestin iritabil*. Durerile abdominale difuze, ce au debutat în urmă cu ani de zile și care sunt prezente pe parcursul întregii zile, dar care scad în intesitate după defecație, meteorismul, sunt elemente clinice ce pledează pentru acest sindrom.[3] *Disfuncția sfincterului Oddi* poate genera colică biliară, dar, spre deosebire de litiaza veziculară, analizele de laborator prezintă modificări (sindrom de hepatocitoliză, sindrom de colestază), iar CBP este dilatată la investigațiile imagistice. Dischinezia biliară reprezintă un diagnostic de excludere, deoarece pacienții pot prezenta colică biliară, dar nu se vizualizează calculi sau *sludge* la ecografia abdominală.[4]

Tratament

Obiectivele tratamentului constau în îndepărtarea calculilor, prevenirea recurenței acestora și rezolvarea simptomatologiei asociate.

Tratamentul litiazei biliare este diferit, în funcție de prezența sau absența simptomelor, rezultatele investigațiilor imagistice, dar și de complicațiile ce pot să apară.

La pacienții asimptomatici, colecistectomia nu trebuie realizată în scop profilactic, deoarece, dacă apar simptome, acestea sunt inițial ușoare, iar complicațiile nu sunt potențial letale. În cazurile speciale, în care riscul de a dezvolta adenocarcinom vezicular biliar este crescut, se recomandă colecistectomia profilactică. Aceste situații sunt reprezentate de polipii colesterolici >5 mm, vezicula „de porțelan" și anomaliile drenajului pancreatic.[6]

În timpul colicii biliare, tratamentul vizează ameliorarea durerii. De obicei, se folosesc antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) precum ibuprofen, asociate cu antispastice, iar durerea trebuie să se remită în 10-30 de minute. Opioidele sunt mai rar utilizate, din cauza efectului lor advers de a crește presiunea sfincterului Oddi, dar în cazul în care durerea nu cedează la AINS, acestea pot fi luate în considerare.[3]

Colecistectomia electivă este tratamentul de elecție al tuturor cazurilor de litiază biliară simptomatică, pentru a preveni recurențele și complicațiile. În prezent, cea mai utilizată metodă este colecistectomia laparoscopică, datorită avantajelor ei: timpul scăzut de spitalizare, durerea de intensitate redusă și mobilizarea rapidă post-procedural. Doar aproximativ 5% din intervențiile laparoscopice sunt convertite în colecistectomie deschisă, din cauza aderențelor sau a anatomiei modificate a tractului biliar. Printre complicațiile majore ale intervenției chirurgicale se numără abcesele biliare, fistulele biliare, hemoragiile și lezarea CBP, care poate genera consecințe pe termen lung.[6]

În cazul pacienților ce refuză intervenția chirurgicală sau care prezintă contraindicație pentru aceasta, se optează pentru tratamentul oral, în scopul disoluției calculilor biliari. Cel mai frecvent administrat medicament oral este acidul ursodezoxicolic (10-12 mg/kg/zi) utilizat o perioadă lungă, de aproximativ 1-2 ani, până când absența calculilor este documentată prin două ecografii abdominale, la diferență de minimum o lună între ele. O metaanaliză de studii randomizate a demonstrat disoluția completă a calculilor la 37% din cazurile evaluate. Rezultatul a fost influențat de mărimea calculilor, disoluția completă fiind identificată la 29% din calculii peste 10 mm și la 70% din calculii sub 5 mm. Riscul de recurență la întreruperea tratamentului este de 50% în 5 ani. Mecanismul de acțiune al acidului ursodezoxicolic este inhibarea secreției colesterolului în bilă, iar bila rezultată dizolvă colesterolul cristalizat din calculii colesterolici.[5]

Litotriția extracorporală cu undă de șoc este rar utilizată în prezent, din cauza riscului crescut de pancreatită sau de reapariție a litiazei post-procedural.

Evoluție. Complicații

Cei mai mulți pacienți cu litiază biliară sunt, în general, asimptomatici, iar patologia este decelată incidental, în urma unei ecografii abdominale. Marea majoritate vor rămâne asimptomatici pe tot parcursul vieții. 15-25% din cei asimptomatici vor dezvolta simptome după 10-15 ani de urmărire, de tipul colicilor biliare, iar mai rar, de tipul complicațiilor. Riscul de a dezvolta complicații crește odată ce pacienții au început să prezinte colici biliare, acesta fiind de 2-3%/an.[5]

Complicațiile litiazei biliare includ: colecistita acută, litiaza coledociană și angiocolita, pancreatita acută, fistulele entero-biliare și ileusul biliar, sindromul Mirizzi, vezicula „de porțelan" și adenocarcinomul de veziculă biliară.

Cea mai frecventă complicație este colecistita acută și se caracterizează prin durere în hipocondrul drept, însoțită de febră, leucocitoză, neutrofilie, sindrom inflamator, iar la examenul obiectiv semnul Murphy este pozitiv. Ecografia abdominală este investigația de elecție și decelează îngroșarea și dedublarea peretelui veziculei biliare, lichid pericolecistic, hiperemia peretelui și semnul Murphy ecografic pozitiv (Fig. 2, 3, 4), dar și litiaza veziculară.

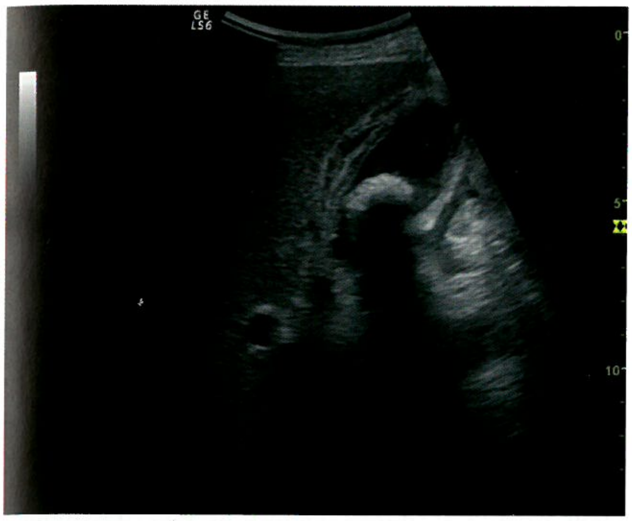


FIGURA 2. Ecografie abdominală.
Litiază veziculară – imagine hiperecogenă, cu umbră acustică, complicată cu hidrops vezicular, *sludge* și inflamație parietală – edem, stratificare – colecistită acută.

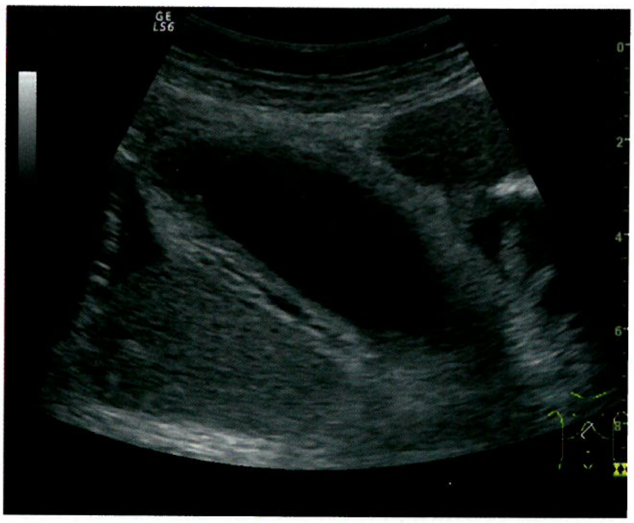


FIGURA 3. Ecografie abdominală.
Colecist destins, cu edem și stratificare parietală, colecție pericolecistică – colecistită acută flegmonoasă.

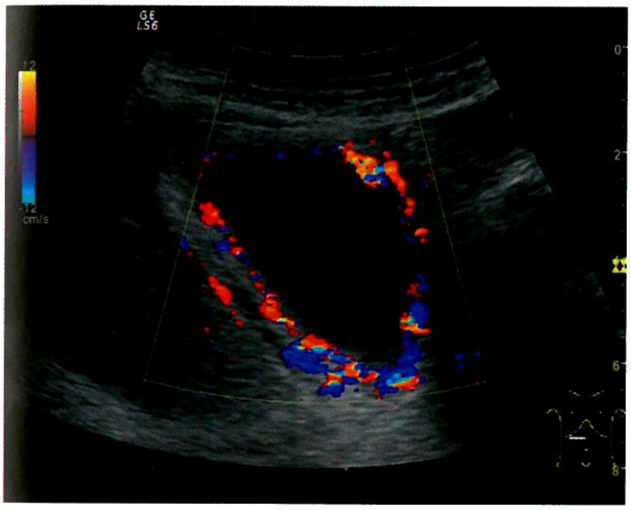


FIGURA 4. Ecografie abdominală.
Colecist destins, cu hiperemie parietală demonstrată în modul Doppler color, în colecistita acută.

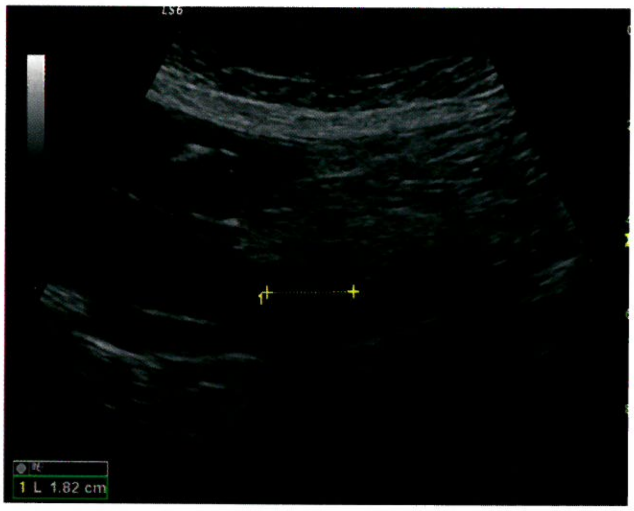


FIGURA 5. Ecografie abdominală.
Litiază coledociană – imagine hiperecogenă cu umbră acustică la nivelul CBP distale.

Angiocolita, în forma sa tipică și completă, este determinată de migrarea unui calcul în coledoc, care antrenează obstrucția căilor biliare intrahepatice (CBIH), cu creșterea presiunii în CBIH. Această obstrucție este urmată de infecția CBIH prin contaminare retrogradă cu germeni din duoden, situație care conduce la stare septică. Clinic, angiocolita este caracterizată de triada durere, febră și icter, care se succed în 24-48 de ore. Durerea este diferită de cea din colica biliară tipică: are localizare epigastrică, durată mai lungă și intensitate mai redusă. La câteva ore de la debutul durerii, apare febra înaltă de origine infecțioasă, însoțită de frisoane. Se recomandă recoltarea de hemoculturi în febră, pentru identificarea germenului responsabil de episodul infecțios. În maxim 24-48 de ore apare icterul cu predominanța bilirubinei conjugate, asociat cu sindrom de hepatocitoliză (transaminaze de 20-30 ori valorile normale) și colestază de importanță variabilă. Angiocolita reprezintă o urgență care impune instituirea următoarelor investigații:

- hemoculturi, care de cele mai multe ori evidențiază bacili Gram negativi cu origine intestinală;
- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, care relevă leucocitoză cu neutrofilie;
- bilanț biologic hepatic: transaminazele, gama-glutamil-transpeptidaza, fosfataza alcalină, bilirubina totală și directă;
- lipaza – pentru diagnosticarea eventualei pancreatite asociate;
- ecografie abdominală de urgență, care să evidențieze litiază biliară veziculară, dilatarea CBP (valorile normale sunt sub 7 mm), cu sau fără dilatarea de CBIH (semnul „țevii de pușcă“). Litiaza coledociană se vizualizează mai rar la ecografia abdominală (sub 60% din cazuri) (Fig. 5);
- inițierea antibioterapiei și decompresiunea rapidă a CBP prin sfincterotomie endoscopică (ERCP).

Fistula entero-biliară este o complicație rară și are loc prin erodarea peretelui vezicular de către un calcul

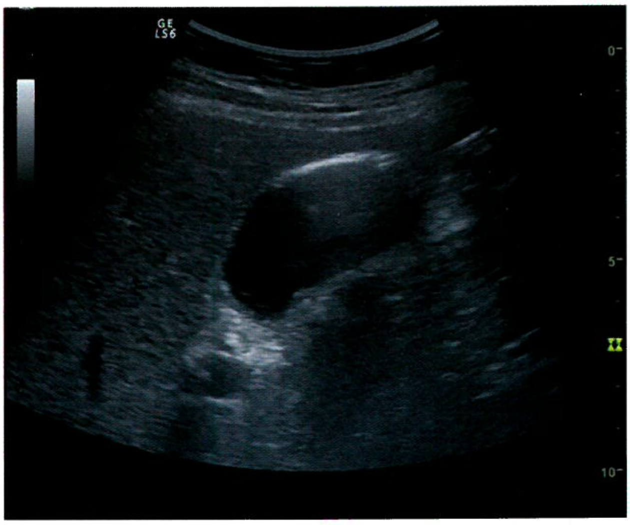


FIGURA 6. Ecografie abdominală. Imagini gazoase dispuse intracolecistic antidecliv – pneumocolecist.

mare, cu trecerea acestuia, cel mai frecvent, în duoden. Simptomele și semnele sunt asemănătoare celor ale colecistitei acute, dar uneori fistula poate să fie și asimptomatică. Dacă dimensiunile calculului sunt foarte mari, peste 25 mm, acesta poate provoca ileus biliar, în special prin obstrucția ileonului terminal. Ecografia abdominală este utilă, deoarece decelează prezența pneumocolecistului (Fig. 6), dar CT reprezintă investigația de elecție.[3]

Sindromul Mirizzi se produce prin compresiunea extrinsecă a canalului hepatic comun de către un calcul inclavat la nivelul ductului cistic. Pacientul prezintă icter și durere în hipocondrul drept. Diagnosticul se stabilește cu ajutorul colangio-RM sau al ERCP.

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul litiazei biliare este unul foarte bun, iar urmărirea bolii se face prin ecografie abdominală. În urma colecistectomiei a fost descris sindromul post-colecistectomie, care poate să apară la câteva luni sau ani postoperator și este caracterizat de durere în hipocondrul drept, asemănătoare cu cea din colica biliară, greață, vărsături, diaree și flatulență. Acest sindrom poate avea fie o cauză organică, fie una funcțională. Un factor etiologic frecvent întâlnit este litiaza coledociană, care este ușor de evidențiat prin modificările examenului obiectiv și ale probelor biologice. Ecografia abdominală decelează dilatarea CBP, dar metoda de elecție pentru diagnostic și tratament o reprezintă ERCP cu sfincterotomie. Anomaliile funcționale, dar și structurale ale sfincterului Oddi sunt o altă cauză incriminată în etiopatogenia bolii. În funcție de simptomatologia pacientului, tratamentul poate să difere. Pentru cei ce prezintă diaree, se va iniția tratament cu colestiramină, în schimb, dacă pacientul prezintă simptome gastroduodenale, se pot utiliza inhibitorii pompei de protoni, antiacidele sau antihistaminicele.[3,7,8]

DE REȚINUT

- Litiaza biliară este cea mai frecventă afecțiune a tractului biliar care, de obicei, este asimptomatică, dar poate deveni simptomatică (colica biliară) prin migrarea de calculi sau inclavarea acestora.
- Litiaza biliară prezintă numeroși factori de risc.
- Complicațiile litiazei biliare includ colecistita acută, litiaza coledociană și angiocolita, pancreatita acută, fistulele entero-biliare și ileusul biliar, sindromul Mirizzi, vezicula „de porțelan" și adenocarcinomul de veziculă biliară.
- Tratamentul chirurgical prin laparoscopie este indicat la pacienții simptomatici, cu complicații sau la pacienții cu risc de a dezvolta cancer de veziculă biliară (polipi colesterolotici, veziculă „de porțelan", colecistită acalculoasă).

Bibliografie

1. Afdhal NH, Zakko SF. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. UpToDate com, updated [Internet]. 2018;27. https://www.uptodate.com/contents/gallstones-epidemiology-risk-factors-and-prevention?source=related_link
2. Brooks DC, Berghella V, Chakrabarti A. Gallstone diseases in pregnancy. Management Up To Date database [Internet]. 2021;https://www.uptodate.com/contents/gallstone-diseases-in-pregnancy?source=related_link
3. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management. 10th ed. Vol. 1. Elsevier Health Sciences. 2016. 1104, 1121–1133 p.
4. Zakko S. Overview of gallstone disease in adults. Accessed. 2018;27:2018. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gallstone-disease-in-adults?source=related_link
5. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison – Principiile medicinei interne. ed. 19. Vol. 2. Editura ALL; 2022.

6. Zakko SF, Afdhal ANH. Approach to the management of gallstones. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020; https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-management-of-gallstones?source=related_link
7. Zackria R, Lopez RA. Postcholecystectomy Syndrome. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539902/
8. ASGE Standards of Practice Committee; Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1075-1105.e15. https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001

COLECISTITA ACUTĂ

Olga Hilda Orășan, Mircea Vasile Milaciu

Definiție

Colecistita acută reprezintă inflamația veziculei biliare, care apare din cauza ocluziei ductului cistic (cel mai frecvent de cauză litiazică) sau a afectării golirii veziculei biliare de alte cauze[1,2]. Din punct de vedere etiologic, se descriu două forme: colecistita acută litiazică (în contextul existenței litiazei biliare veziculare/cistice) și colecistita acută alitiazică (în cazul absenței calculilor veziculari și de la nivelul ductului cistic sau al canalului coledoc)[1,2,3].

Date epidemiologice

Colecistita acută este asociată cu prezența calculilor în vezicula biliară în aproximativ 90-95% dintre cazuri[3,4]. Dintre pacienții cu colecistită acută, 5-10% prezintă forma alitiazică (acalculoasă)[4].

Dintre pacienții cu litiază biliară veziculară, 20-40% dezvoltă complicații legate de prezența calculilor în vezicula biliară (cu o incidență de 1-3% anual). 10-15% dintre complicații sunt reprezentate de colecistita acută, ca primă formă de prezentare clinică[5]. Unele date epidemiologice raportează că 3-10% dintre toate cauzele de durere abdominală acută[6] sunt reprezentate de colica biliară din colecistita acută, cu o frecvență mai redusă de apariție sub vârsta de 50 de ani (6,3%) și mai crescută la pacienții cu vârsta ≥50 de ani (20,9%)[6]. Boala este de trei ori mai frecventă la femei decât la bărbați până la vârsta de 50 de ani, raportul se reduce la 1,5 după vârsta de 50 de ani[7].

Etiopatogenie

În patogeneza bolii este implicată inflamația, care are trei factori determinanți majori: mecanici, chimici și proliferarea bacteriană. Modalitățile prin care acestea se intrică în colecistita acută sunt evidențiate în Fig. 7[1].

Colecistita litiazică apare de obicei prin migrarea unui calcul din colecist și inclavarea acestuia în ductul cistic, cu apariția consecutivă a inflamației în vezicula

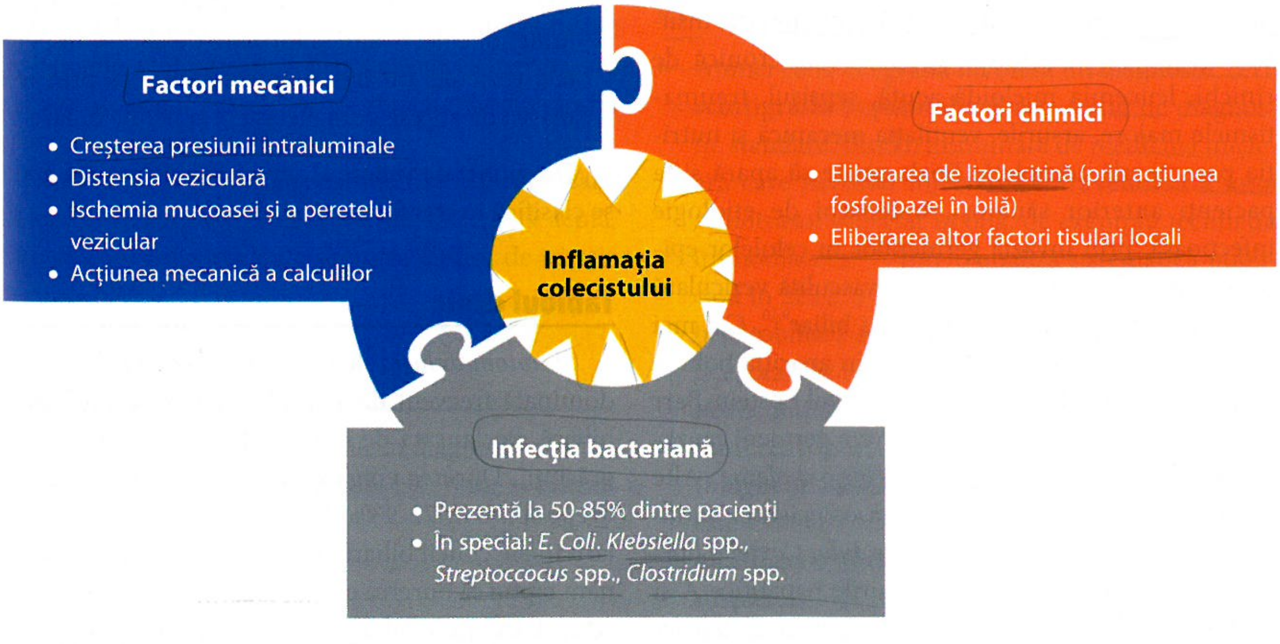

Factori mecanici
• Creșterea presiunii intraluminale
• Distensia veziculară
• Ischemia mucoasei și a peretelui vezicular
• Acțiunea mecanică a calculilor
Factori chimici
• Eliberarea de lizolecitină (prin acțiunea fosfolipazei în bilă)
• Eliberarea altor factori tisulari locali
Inflamația colecistului
Infecția bacteriană
• Prezentă la 50-85% dintre pacienți
• În special: E. Coli. Klebsiella spp., Streptoccocus spp., Clostridium spp.

FIGURA 7. Factorii determinanți ai inflamației din colecistita acută [1]

TABELUL 1. Clasificarea colecistitei acute în funcție de severitate[11]

Gradul I (ușoară)	Gradul II (moderată)	Gradul III (severă)
Forma ușoară a bolii (modificări inflamatorii ușoare ale veziculei biliare)	• Leucocitoză >18 000/mm^3 • Masă palpabilă, sensibilă în hipocondrul drept • Simptome cu durată >72 de ore • Inflamație locală importantă (colecistită gangrenoasă, abces pericolecistic, peritonită biliară etc.)	• Stare de șoc cu necesitatea de dopamină/noradrenalină • Alterarea stării de conștiență • Disfuncție respiratorie • Oligurie, creatininemie >2 mg/dl • Disfuncție hepatică cu INR>1,5 • Trombocitopenie <100 000/mm^3

biliară. Secvența patogenetică în colecistita acută litiazică este următoarea: inclavarea calculului în canalul cistic, ischemie parietală veziculară, congestie și edem inflamator (colecistita edematoasă), obstrucția prin tromboză a unor ramuri arteriolare provenite din artera veziculei biliare, ulterior microhemoragii și necroze (colecistita necrozantă)[8]. Pe lângă aceste modificări patologice, s-a observat că inflamația din colecistita acută este declanșată de formarea de lizolecitină din lecitina prezentă în mod normal în bilă, sub acțiunea fosfolipazei A. În sprijinul acestei ipoteze vine observația că lizolecitina (care în mod normal lipsește în bilă) este detectată în bila din vezicula biliară a pacienților cu colecistită acută. În propagarea inflamației, un rol important îl are și eliberarea locală de prostaglandine. Infecția bacteriană a bilei din vezicula biliară a pacienților cu colecistită acută litiazică se observă frecvent, la 50-85% dintre pacienții cu colecistită acută litiazică, germenii izolați cel mai frecvent în culturi fiind *E. Coli*, *Klebsiella*, streptococii și *Clostridium spp*[1,8,9].

Colecistita alitiazică apare la pacienții cu afecțiuni severe, aflați în stare critică, din cauza stazei biliare și ischemiei colecistului. Printre factorii de risc pentru dezvoltarea acestei forme de colecistită acută se numără diabetul zaharat, boala coronariană ischemică, starea post-resuscitare cardio-pulmonară, insuficiența cardiacă, imunosupresia, boala cronică de rinichi, leucemia mieloidă acută, sepsisul, traumatismele majore, arsurile, ventilația mecanică și nutriția parenterală completă. Boala poate să apară și la pacienți anterior sănătoși, îndeosebi de etiologie infecțioasă, prin invazia germenilor în celulelor epiteliale veziculare, dar și în caz de vasculită veziculară sau obstrucție alitiazică a arborelui biliar[9,10]. Cei mai comuni factori infecțioși implicați în apariția bolii la această categorie de pacienți sunt virusul Epstein-Barr și citomegalovirusul[3,10], dar pot deveni germeni cauzatori și *Leptospira*, *Salmonella* sau *Vibrio cholerae*[1]. Alte infecții care predispun la apariția colecistitei alitiazice sunt infecțiile cu *Brucella*, *Candida*, *Coxiella burnetii*, *Campylobacter jejuni*, virusurile hepatitice A și B, *Mycobacterium tuberculosis*, *Ascaris lumbricoides* etc.[9]. Parazitul *Cryptosporidium* cauzează colecistite acute, în special la pacienții cu infecție cu HIV[3]. Alte etiologii probabile ale colecistitei alitiazice sunt vasculita (de exemplu, poliarterita nodoasă), unele afecțiuni sistemice (sarcoidoza, tuberculoza sau sifilisul), torsiunea de veziculă biliară sau adenocarcinomul vezicular obstructiv[1].

Clasificarea bolii

Substratul etiologic clasifică colecistita acută în două forme[2,3,4]:

a) **Colecistita acută litiazică** (90-95%);
b) **Colecistita acută alitiazică** (5-10%).

Din punct de vedere anatomopatologic, boala se poate clasifica în următoarele forme[8]:

a) **Colecistita acută edematoasă, congestivă**: evoluează cu congestie și edem parietal, în primele 2-4 zile de la debutul bolii;
b) **Colecistita acută necrotico-hemoragică**: după 3-5 zile de la debutul bolii, evoluează cu microhemoragii și necroze parietale și se poate complica cu perforația veziculei biliare;
c) **Colecistita acută purulentă (supurativă):** după 7-10 zile de la debut, evoluează cu infiltrare leucocitară în țesutul necrozat, acumulare de puroi în lumenul colecistului și formare de abcese în peretele veziculei biliare. Se poate complica prin formarea de abcese pericolecistice și fistule biliare.

Din punct de vedere al severității, colecistita acută se clasifică în trei forme (Tabelul 1)[11].

Tabloul clinic

Simptomatologia de debut a colecistitei acute este dominată frecvent de apariția unui episod de colică biliară, declanșată de obicei după o masă bogată în grăsimi[3]. Durerea epigastrică și/sau din hipocondrul drept apare în 72-93% dintre cazuri[12]. Ca și particularități ale colicii biliare din colecistita acută, menționăm faptul că durerea este constantă, intensă, frecvent situată în mijlocul epigastrului, pe linia mediană xifo-ombilicală (poate înșela clinicianul). Faza acută dispare după 4-6 ore de la debut. După o perioadă de câteva ore de acalmie, fără durere, aceasta reapare, dar localizată în hipocondrul drept și agravată de mișcare, tuse sau strănut (durere somatică, cauzată de iritația peritoneală secundară colecistitei acute)[13].

Vărsăturile apar în aproximativ 75% dintre cazuri, dar numai în jumătate din situații oferă o parțială ameliorare a simptomatologiei dureroase[3]. Vărsăturile, de obicei bilioase,[13] sunt însoțite de greţuri și provoacă pacientului inapetență, până la anorexie; apar în 62-83% din cazuri[12,14].

Febra peste 38 °C este mai rară în colecistita acută decât durerea și vărsăturile (aproximativ 30% dintre pacienți prezintă febră[12]). Hipertermia poate apărea în colecistitele acute, dar apare mai ales în episoadele însoțite de angiocolită acută[13].

Examenul obiectiv general poate evidenția prezența icterului în aproximativ 25% dintre cazurile de colecistită acută. Icterul persistent și cu valori în creștere ale bilirubinei directe sugerează litiaza coledociană[3].

Examenul obiectiv local al abdomenului poate releva o veziculă biliară vizibil destinsă, palpabilă, sensibilă (în aproximativ 15% din cazuri)[3]. Palparea în hipocondrul drept trebuie practicată superficial, cu blândețe, pentru a evita contractura musculară reflexă[13]. Prezența sensibilității la nivelul hipocondrului drept poate fi evidențiată prin efectuarea manevrei Murphy, care este semnul cel mai cunoscut asociat cu colecistita acută (descris în 1903 de către chirurgul John B. Murphy)[12]. Acest semn clinic se notează ca fiind pozitiv dacă pacientul se oprește din inspirația profundă din cauza durerii intense, declanșate de palpare, atunci când vezicula biliară inflamată ajunge la degetele examinatorului, care sunt plasate și apasă imediat sub rebordul costal drept, în punctul colecistic[15]. Această manevră clinică poate fi fals negativă la vârstnici și fals pozitivă în caz de hepatite acute, steatoză hepatică, abces hepatic sau hepatocarcinom[15], având o specificitate de diagnostic a colecistitei acute de 79-96%[12].

În situația în care este prezentă iritația peritoneală, de obicei în formele complicate de colecistită acută, este posibil să fie evidente semnele clinice de iritație peritoneală[12,15].

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice utile în diagnosticul colecistitei acute sunt examinările de laborator și examinările imagistice.

Examinări de laborator

Numărul de leucocite este de obicei crescut (leucocitoză ușoară, între 12 000 și 15 000/mm³).

Valorile proteinei C reactive peste 3 mg/dl sunt frecvent decelabile în evaluarea biochimică serică[12].

Nivelurile serice ale aminotransferazelor sunt adesea crescute (hepatocitoliză moderată) și poate fi evidențiat și sindromul moderat de colestază. Atunci când fosfataza alcalină și gama-GT sunt foarte crescute, trebuie suspectată angiocolita acută. Valori ale bilirubinei serice totale de 1-4 mg/dl pot fi observate chiar și în absența obstrucției căii biliare principale.

Amilaza serică poate fi, de asemenea, moderat crescută[3].

Examinări imagistice

Selecția examinărilor imagistice trebuie să fie ghidată de accesul local la tehnologia medicală și de experiența fiecărui centru clinic.

- **Ecografia abdominală** este efectuată ca procedură de prima linie[14]. Este cea mai accesibilă metodă imagistică și poate aduce informații valoroase în demersul diagnostic al colecistitei acute[16].

Examinarea ecografică poate evidenția:

- calculi biliari veziculari sau inclavați în ductul cistic;
- îngroșarea peretelui veziculei biliare > 4 mm;
- prezența semnului de„perete dublu";
- semnul lui Murphy „ultrasonografic" pozitiv (durere declanșată de apăsarea cu transductorul);
- distensia veziculei biliare;
- colecții lichidiene pericolecistice sau abcese
- ecouri de resturi intraluminale vezicale.

Sensibilitatea ecografiei (88–90%) și specificitatea acestei proceduri (80%) pentru diagnosticul colecistitei acute sunt totuși moderate[14].

- Atunci când ecografia nu oferă un diagnostic cert, **scintigrafia hepatobiliară** este testul de diagnostic standard, fiind o examinare de medicină nucleară care necesită injectarea intravenoasă a unui radiotrasor excretat în bilă, de exemplu technețiu iminodiacetat[4,14]. Într-o analiză sistematică publicată în 2012, s-a ajuns la concluzia că scintigrafia hepatobiliară are, dintre toate modalitățile imagistice, cea mai mare acuratețe pentru stabilirea diagnosticului de colecistită acută[17].
- **Pancreatografia prin rezonanță magnetică (*magnetic resonance pancreatography* – MRCP)** este evaluată în studii clinice sau în situații clinice incerte și oferă informații în special în cazul suspiciunii de pasaj al calculilor biliari din ductul cistic în ductul biliar comun, având o precizie moderată[12,14].

TABELUL 2. **Criteriile de diagnostic pentru colecistita acută conform Ghidului Tokyo 2018**[11]

Semne locale de inflamație (A)	Semne sistemice de inflamație (B)	Elemente imagistice (C)
1) Semnul Murphy pozitiv	1) Febră	Elemente imagistice caracteristice pentru colecistita acută
2) Masă palpabilă sau sensibilitate la palpare în hipocondrul drept	2) Creșterea valorilor serice ale proteinei C reactive	
	3) Leucocitoză	
Diagnostic suspectat: 1 criteriu din (A) + 1 criteriu din (B)		
Diagnostic definitiv: 1 criteriu din (A) + 1 criteriu din (B) + (C)		

- **Tomografia computerizată cu substanță de contrast** demonstrează adesea prezența edemului peretelui veziculei biliare, a colecțiilor lichidiene pericolecistice și altor complicații. Sensibilitatea acestei metode pentru detecția colecistitei acute este de 94%, dar specificitatea este doar 59%[14].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv al colecistitei acute se stabilește pe criterii clinice, de laborator și imagistice. Algoritmul de diagnostic propus în Ghidul de la Tokyo 2018 este ilustrat în Tabelul 2[11]. Pentru stabilirea diagnosticului pozitiv sunt necesare următoarele criterii: câte un criteriu din secțiunile (A) și (B), însoțite obligatoriu de prezența criteriilor imagistice (C).

Diagnosticul diferențial

În diagnosticul diferențial al colecistitei acute intră colica biliară, angiocolita acută, apendicita acută, pancreatita acută, perforația din ulcerul gastric/duodenal, perforația veziculei biliare sau a ductului biliar, colica renală dreaptă, hepatita acută, perforația unui carcinom sau diverticul de flexură dreaptă colonică, dar și pleurezia dreaptă sau ischemia miocardică acută[3,13,14]. Colica biliară simplă, fără colecistită, apare de obicei în antecedentele personale ale pacienților cu colecistită acută; durerea iradiază mai caracteristic spre vârful omoplatului drept și în umărul drept[13]. În angiocolita acută sunt mai evidente prezența febrei și a icterului, asociate durerii, stărilor de confuzie și hipotensiunii arteriale[14]. În pancreatita acută biliară, durerea este prelungită, până la câteva zile, fiind asociată cu episoade mai severe și prelungite de vărsături, la un bolnav care dezvoltă icter progresiv[14]. Hepatita acută, îndeosebi formele virale, provoacă dureri cu localizare mai înaltă, pe toată aria de proiecție a ficatului și inclusiv pe peretele lateral al hemitoracelui drept[13,15]. Apendicita acută, îndeosebi cea cu localizare subhepatică, debutează cu durere în epigastru sau periombilical, iar ulcerul duodenal are un istoric anamnestic al simptomatologiei dureroase[13,14]. Colica renală dreaptă este exclusă, efectuând anamneza detaliată a simptomelor și a factorilor declanșatori și evaluând ecografic abdominal pacientul. Pleurezia dreaptă trebuie exclusă în contexte clinice particulare și mai ales dacă pacientul prezintă semne clinice de pneumonie acută sau infarct pulmonar (de exemplu, dacă prezintă hemoptizie). Infarctul miocardic acut se exclude electrocardiografic și prin dozarea enzimelor și markerilor de necroză miocardică[3,13,14].

Tratament

După stabilirea diagnosticului, se recomandă inițierea precoce a tratamentului nechirurgical și a celui chirurgical.

Managementul conservator și supravegherea pacientului sunt acceptate ca mijloace terapeutice în formele ușoare de colecistită, dar există dovezi că aceste mijloace terapeutice sunt inferioare chirurgiei ca eficacitate terapeutică și de prevenire a simptomelor recurente[18,19]. Managementul conservator include suprimarea alimentației orale, administrarea de fluide intravenos, analgezice și antibiotice (de exemplu, cefalosporine de generația a treia: ceftriaxonă 1 g/24 de ore și metronidazol 500 mg i.v. la 6 ore). Pot fi folosite și amoxicilina asociată cu acid clavulanic i.v. sau ciprofloxacina asociată cu metronidazol pentru formele severe[3,20].

Terapia nechirurgicală de dizolvare a calculilor cu acid ursodezoxicolic are o eficacitate redusă și o rată înaltă de reapariție a calculilor de colesterol[14]. **Litotriția extracorporală** a calculilor este o modalitate de tratament care poate fi utilizată, dar rezultatele pe termen lung sunt mai modeste decât în cazul intervențiilor chirurgicale[18].

Colecistectomia laparoscopică precoce (efectuată în 1-3 zile) versus cea tardivă (efectuată după 3 zile) este asociată cu rezultate mai bune pentru pacient, incluzând mai puține complicații postoperatorii (11,8% pentru intervenția precoce vs. 34,4% pentru cea tardivă), durată mai scurtă de spitalizare (5,4 zile pentru intervenția precoce vs. 10 zile pentru cea tardivă) și costuri de spitalizare mai mici[4]. Colecistectomia laparoscopică este de preferat altor metode chirurgicale de colecistectomie, inclusiv procedurii laparoscopice asistate robotic[14]. Colecistectomia clasică trebuie rezervată pacienților cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, suspiciunii prezenței cancerului de vezicula biliară sau sarcinii în trimestrul III[14].

TABELUL 3. Complicațiile colecistitei acute

Acute	Empiemul	Atribuit infecției bacteriene cu *E. coli*, *Pseudomonas*, streptococi, *Klebsiella* sau stafilococi
	Gangrena veziculei biliare	20% dintre cazuri Duce la perforația veziculei biliare și consecințele ei
	Perforația de organ	Duce la apariția abceselor perivezicularе (care vor evolua cu febră înaltă și leucocitoză marcată) și/sau a peritonitei
	Colecistita emfizematoasă	Din cauza bacteriilor producătoare de gaze, cum ar fi *Clostridium welchii*
	Mucocelul vezicular	În caz de obstrucție persistentă a colului vezicular, cu reabsorbția sărurilor biliare și excreția de mucină în lumenul vezicular
Cronice	Colecistita cronică	Episoade recurente de colecistită acută Uneori vizibilă colesteroloza veziculei biliare
	Sindromul Mirizzi	Compresiunea canalului biliar principal, din cauza unui calcul inclavat fie în infundibulul veziculei biliare, fie în ductul cistic sau punga Hartmann, cu apariția icterului
	Alte complicații cronice	Hidrops vezicular, colecistita xantogranulomatoasă, fistule enterice, vezicula „de porțelan", ileus biliar etc.

Evoluție. Complicații

Evoluția colecistitei acute urmează de obicei două direcții: fie spre continuarea sindromului inflamator și ischemiei veziculei biliare, care în final va conduce spre apariția gangrenei veziculare, fie spre vindecare după tratamentul conservator, dar cu risc de episoade recurente de colecistită acută (10% după o lună și 20% după 1 an) și posibilă dezvoltare ulterioară a colecistitei cronice[3].

Complicațiile colecistitei acute sunt legate fie de dezvoltarea necrozei veziculare (acute), fie de evoluția ulterioară vindecării prin tratament conservator (cronice)[3,5,14,18,21], și sunt sintetizate în Tabelul 3.

După colecistectomie, pacienții au în general o evoluție favorabilă, intervenția fiind una considerată relativ sigură, cu mortalitate precoce post-intervenție redusă (0,15-0,31%)[18]. Actualmente este cunoscut faptul că 30-40% dintre pacienții cu litiază biliară simptomatică care au suferit o colecistectomie fie rămân simptomatici, fie au reapariția simptomelor anterioare, fie prezintă simptome dispeptice nespecifice ușoare[18].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Toți pacienții diagnosticați cu colecistită acută trebuie spitalizați. Rata globală de mortalitate post-colecistectomie este mai mică de 0,2%, dar chirurgia tractului hepatobiliar (fie prin laparotomie, fie laparoscopică) poate deveni o procedură riscantă pentru pacienții în vârstă sau cu comorbidități precum diabetul zaharat și ciroza hepatică[3]. La persoanele cu vârsta de peste 65 de ani, colecistectomia laparoscopică este asociată cu o mortalitate mai scăzută la 2 ani de urmărire (15,2%), comparativ cu managementul nechirurgical (29,3%)[4]. Alegerea corectă a tehnicii chirurgicale la pacienții selectați corespunzător este, în general, urmată devindecarea colecistitei acute[3].

DE REȚINUT

- **Colecistita acută**: durere severă în hipocondrul drept sau epigastru, sensibilitate la palpare, grețuri, vărsături, febră, hemoleucogramă cu leucocitoză, sindrom inflamator și modificări imagistice tipice (ecografice, CT), care necesită, de obicei, tratament chirurgical prin colecistectomie laparoscopică precoce.

Bibliografie

1. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. Acute and chronic cholecystitis, pp 9673-9683. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, (Vol.1 & Vol.2). 21st ed. McGraw Hill, 2022.ISBN: 978-1-26-426851-1.
2. Jones MW, Genova R, O'Rourke MC. Acute Cholecystitis. [Updated 2022 Oct 24]. In: *StatPearls* [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2022.
3. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, editori. Acute cholecystitis, pp 720-722. In: Current Medical Diagnosis &Treatment. 62th ed. McGraw Hill, 2023. ISBN: 978-1-26-468774-9.
4. Gallaher JR, Charles A. Acute cholecystitis: a review. *JAMA*. 2022;327(10):965-975.

5. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):61.
6. Fu Y, Pang L, Dai W, et al. Advances in the study of acute acalculous cholecystitis: a comprehensive review. *Dig Dis.*2022;40(4):468-478.
7. Halpin V. Acute cholecystitis. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:0411.
8. Adachi T, Eguchi S, Muto Y. Pathophysiology and pathology of acute cholecystitis: A secondary publication of the Japanese version from 1992. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 ;29(2):212-216.
9. UpToDate: Zakko SF, Afdhal NH. Acute calculous cholecystitis: Clinical features and diagnosis. Disponibil online: https://www.uptodate.com/contents/acute-calculous-cholecystitis-clinical-features-and-diagnosis.
10. Markaki I, Konsoula A, Markaki L, et al. Acute acalculous cholecystitis due to infectious causes. *World J Clin Cases.* 2021;9(23):6674-6685.
11. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):41-54.
12. Soumitra RE, Reed RL, eds. Chapt. 3. The Diagnosis of acute cholecystitis. In: Acute Cholecystitis 1st ed. Springer, 2015. ISBN: 978-3319148236.
13. Sillen W, editor. Cholecystitis and other causes of acute pain in the right upper quadrant of the abdomen, pp 131-140. In: Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen, Ed. 22. Oxford University Press, 2010.
14. Portincasa P, Wang DQ. Chapt 81. Gallstones, pp 1717-1744. In: Wang TC, Camilieri M, editori. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 7th Ed. Wiley-Blackwell, 2022.ISBN: 978-1119600169.
15. Dumitrașcu DL, Fodor D, Albu A, sub redacția. Semiologie Medicală Vol. II: Semiologie aplicată. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2015. ISBN 978-973-693-552-7.
16. Pinto A, Reginelli A, Cagini L, et al. Accuracy of ultrasonography in the diagnosis of acute calculous cholecystitis: review of the literature. *Crit Ultrasound J.* 2013 Suppl 1(Suppl 1):S11.
17. Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology.* 2012;264(3):708-20.
18. Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstone disease. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ. Evidence-based Gastroenterology and Hepatology, 4th Ed. Wiley-Blackwell, 2019. ISBN: 978-1-119-21138-9.
19. Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* (Winchester, England). 2014;18(55):1-101.
20. Bloom S, Webster G, Marks D. Oxford handbook of gastroenterology and hepatology, 3rd ed. Oxford University Press, 2022.ISBN: 978-0-19-873495-6.
21. Cox MR, Eslick GD, Padbury R. The management of gallstones disease: a practical and evidence-based approach. Springer Publishing, 2018. ISBN 978-3-319-63882-9.

Capitolul 43
Icterele

Adrian Mita, Mircea-Cătălin Forțofoiu, Anca Abu-Alhija Barău, Maria Forțofoiu, Mihaela Mocan

Definiție și terminologie

Icterul (latină: *icterus* = galben) este un sindrom clinic care se manifestă prin colorarea în galben a tegumentelor, sclerei și mucoaselor, rezultată din excesul de bilirubină (neconjugată, conjugată sau mixtă) în plasmă, și cauzată, de obicei, de obstrucția căilor biliare, boli hepatice sau distrugerea excesivă a hematiilor. Semiologic, icterul poate avea tentă galbenă (hemolitic – flavinic), portocalie (hepatocelular – rubinic) sau verzuie (colestatic – verdinic)[1].

Valoarea normală a bilirubinei totale (BT) este mai mică de 1 mg/dl (unde 1 mg/dl = 17,1 μmol/l). Aproximativ 3/4 din bilirubina serică este neconjugată (indirectă), iar 1/4 este conjugată cu acidul glucuronic (directă). Icterul apare când bilirubina depășește 2,3 mg/dl (corespunzător la 40 μmol/l)[2]. O formă ușoară de icter, ce poate fi observată la nivelul sclerelor la lumina zilei, se numește „subicter“ sau icter scleral.

Hiperbilirubinemia este definită astfel[3]:

- majoritar conjugată, dacă bilirubina conjugată reprezintă mai mult de 75% din bilirubina totală;
- majoritar neconjugată, dacă bilirubina neconjugată reprezintă mai mult de 75% din bilirubina totală;
- mixtă, dacă fiecare fracție a bilirubinei reprezintă aproximativ 50%.

Metabolismul bilirubinei

Bilirubina este un pigment biliar, de culoare galbenă, derivat al pirolului, care se formează prin degradarea hemoglobinei, circulând sub forma unui complex solubil, legată de albumină (bilirubina indirectă); ulterior, la nivel hepatic are loc conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic, devenind bilirubina conjugată (sau directă)[3]. Bilirubina neconjugată este forma liposolubilă a bilirubinei, care este produsă în timpul descompunerii hemului. Este transportată în fluxul sangvin legată de albumină și nu este solubilă în apă. Bilirubina neconjugată nu poate fi excretată în urină sau fecale și nu poate fi eliminată de ficat până când nu a fost transformată în forma conjugată, hidrosolubilă. Captarea bilirubinei neconjugate de către hepatocite începe prin decuplarea de albumină, pigmentul pătrunzând în celulă prin difuziune sau transport prin membrana plasmatică. În celule este legată de anumite proteine, în special de ligandină, care împiedică reîntoarcerea în plasmă. Conjugarea cu acidul glucuronic are loc în reticulul endoplasmatic al hepatocitului sub acțiunea glucuronil-transferazei, rezultând forma conjugată a bilirubinei, care este hidrosolubilă și se elimină în bilă. Excreția este un proces energodependent, fiind limitat de membrana canaliculară. Afectarea acestei faze va conduce la trecerea bilirubinei conjugate din hepatocit în sânge, de unde va apărea și în urină[4].

Bilirubina conjugată este forma hidrosolubilă a bilirubinei și este produsă în ficat. Se formează atunci când acidul glucuronic este adăugat la bilirubina neconjugată, într-un proces numit conjugare. Bilirubina conjugată este excretată în bilă și poate fi detectată în urină. Metabolismul bilirubinei este schematizat în Fig. 1.

Proprietățile comparative cheie ale celor două forme de bilirubină sunt[3,4]:

- **Solubilitate:** bilirubina neconjugată este solubilă în lipide și insolubilă în apă, în timp ce bilirubina conjugată este solubilă în apă.
- **Excreție:** bilirubina neconjugată nu poate fi excretată în urină sau fecale, în timp ce bilirubina conjugată este excretată în bilă și poate fi detectată în urină.
- **Clearance:** bilirubina neconjugată nu poate fi eliminată de ficat până când nu a fost convertită în forma conjugată, hidrosolubilă, în timp ce bilirubina conjugată poate fi eliminată de ficat.
- **Toxicitate:** bilirubina neconjugată poate să fie toxică la niveluri ridicate și să provoace icter și leziuni cerebrale la nou-născuți (cunoscute sub numele de icter nuclear – *kernicterus*), în timp ce bilirubina conjugată nu este considerată toxică.

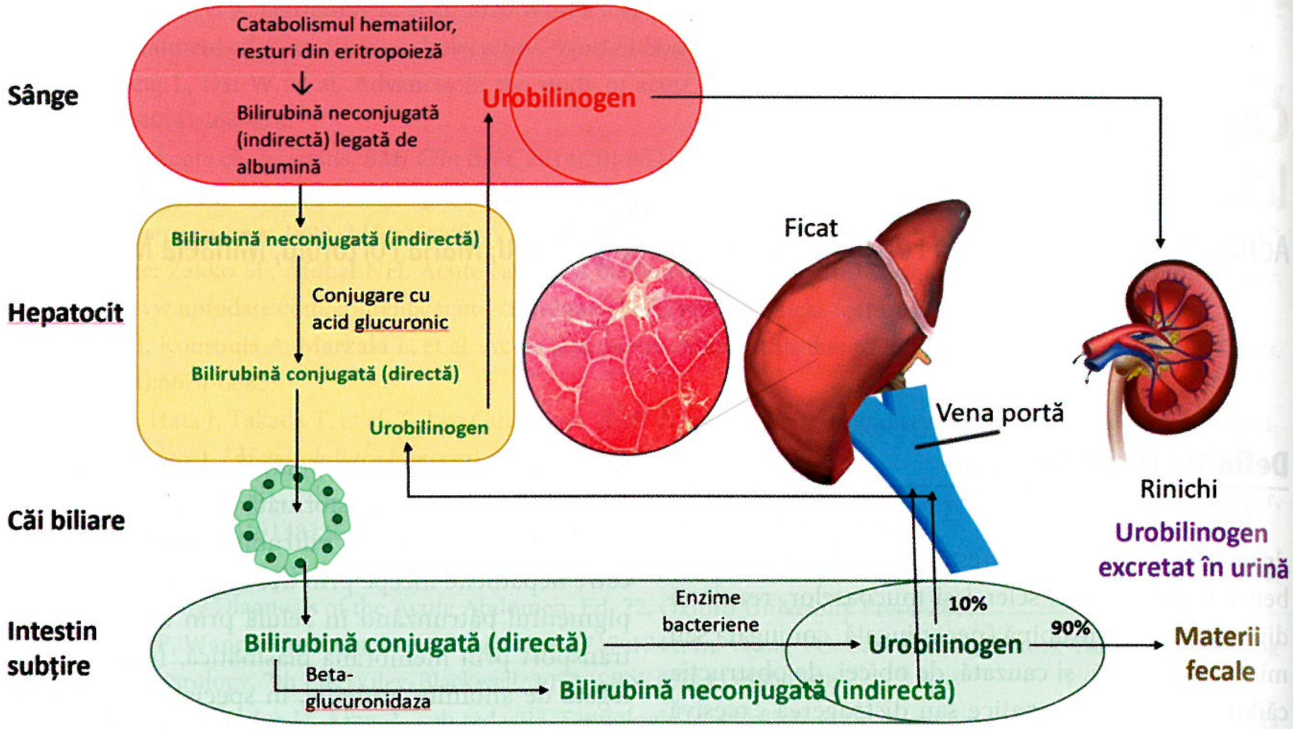

Sânge
Catabolismul hematiilor, resturi din eritropoieză
Bilirubină neconjugată (indirectă) legată de albumină
Urobilinogen
Hepatocit
Bilirubină neconjugată (indirectă)
Conjugare cu acid glucuronic
Bilirubină conjugată (directă)
Urobilinogen
Ficat
Vena portă
Rinichi
Urobilinogen excretat în urină
Căi biliare
Intestin subțire
Bilirubină conjugată (directă)
Enzime bacteriene
10%
Urobilinogen
90%
Materii fecale
Beta-glucuronidaza
Bilirubină neconjugată (indirectă)

FIGURA 1. Reprezentarea schematică a metabolismului bilirubinei[3,4].

TABELUL 1. Proprietățile comparative ale celor două forme de bilirubină[3,4]

Proprietăți	Neconjugată	Conjugată
Solubilitate în apă	0	+
Excreție renală	0	+
Afinitate pentru lipide	+	0
Legarea reversibilă de albuminele serice	+++	±
Legarea ireversibilă de albuminele serice	0	+
Reacția van den Bergh (cu acid sulfanilic)	indirectă	directă

În general, diferența-cheie dintre cele două forme de bilirubină constă în solubilitatea și excreția lor. În concluzie, bilirubina neconjugată este insolubilă în apă și lipide, foarte lipofilă și toxică la concentrații mari. Este metabolizată de ficat pentru a forma bilirubină conjugată, care este hidrosolubilă, mai puțin toxică și se excretă ușor în bilă. Cele două forme de bilirubină, neconjugată și conjugată, au proprietăți distincte, descrise în Tabelul 1.

Evaluarea clinică și paraclinică a pacientului adult cu icter

În funcție de tipul bilirubinei care predomină, pot fi distinse două grupuri principale de ictere:

- *Icter cu predominanța bilirubinei neconjugate (icter prehepatic),* cu valori de aproximativ 75% din bilirubina totală și absența bilirubinei în urină (bilirubina neconjugată legată de albumină nu trece prin filtrul glomerular);
- *Icter cu predominanța bilirubinei conjugate (icterul hepatic și icterul obstructiv),* cu valori de peste 50% din bilirubina totală, cu prezența bilirubinei în urină.

Icterul este mai degrabă un semn/simptom decât o boală, așa că poate avea multe cauze diferite. În funcție de fracția predominantă, putem lua în calcul diferite afecțiuni care implică transportul, metabolismul și secreția bilei. Strategia diagnostică, în cazul pacientului adult cu icter, necesită o bună cunoaștere a etiologiei pentru a realiza anamneza precisă, examenul obiectiv țintit și pentru a justifica alegerea testelor paraclinice. Astfel, propunem algoritmul de evaluare a pacientului adult cu icter, care este detaliat în Fig. 2.

În cazul în care colorația în galben a pielii nu este însoțită de creșterea bilirubinei, atunci această manifestare se numește ***pseudoicter***. Pseudoicterul poate fi cauzat de carotenodermie, utilizarea cronică a anumitor medicamente (antipaludice de sinteză, quinacrina) și expunerea excesivă la fenoli. De asemenea, pseudoicterul poate fi rezultatul utilizării autobronzantelor sub formă de spray. Carotenodermia este culoarea galbenă a tegumentelor persoanelor sănătoase ce ingerează cantități excesive de legume și fructe care conțin caroten, cum ar fi morcovi, legume cu frunze, dovlecei, piersici și portocale, sau prin tulburarea metabolismului carotenilor în diabetul zaharat și mixedem. În icter, culoarea galbenă a tegumentelor este distribuită uniform pe corp, în timp

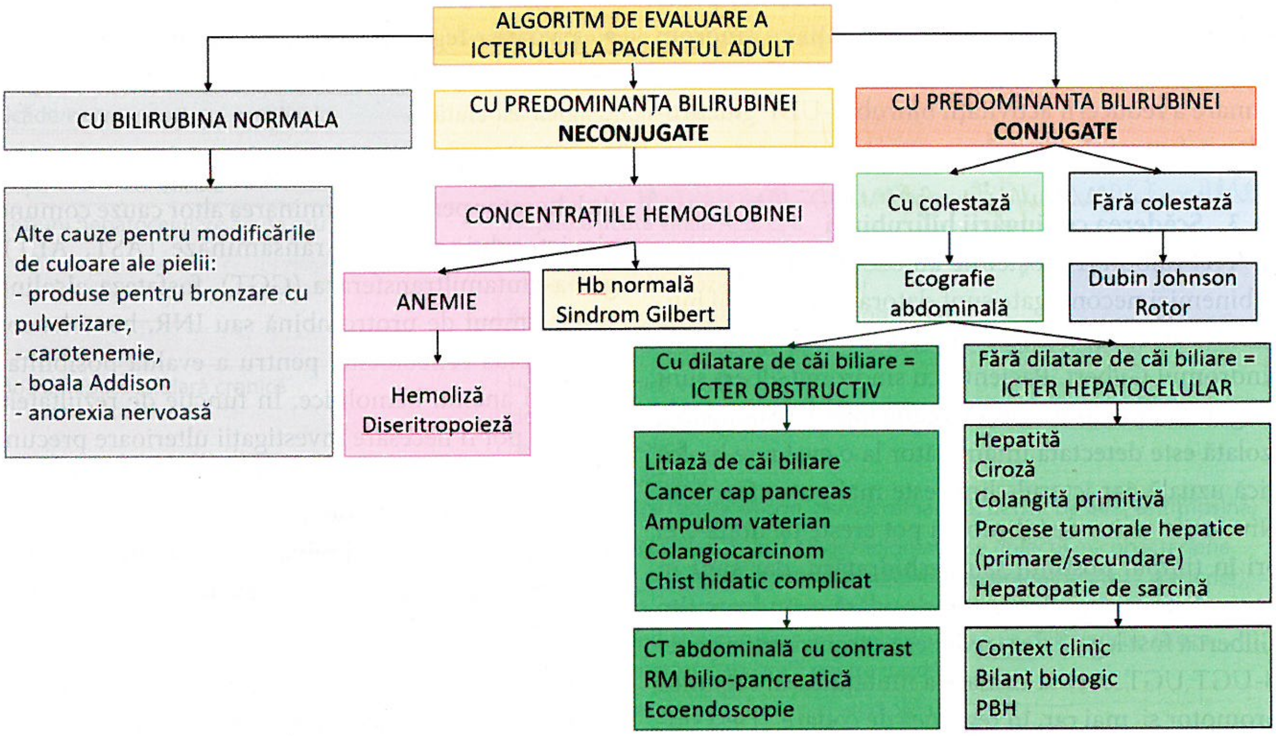

ALGORITM DE EVALUARE A ICTERULUI LA PACIENTUL ADULT
CU BILIRUBINA NORMALA
CU PREDOMINANȚA BILIRUBINEI NECONJUGATE
CU PREDOMINANTA BILIRUBINEI CONJUGATE
Alte cauze pentru modificările de culoare ale pielii:
- produse pentru bronzare cu pulverizare,
- carotenemie,
- boala Addison
- anorexia nervoasă
CONCENTRAȚIILE HEMOGLOBINEI
ANEMIE
Hb normală
Sindrom Gilbert
Hemoliză
Diseritropoieză
Cu colestază
Fără colestază
Ecografie abdominală
Dubin Johnson
Rotor
Cu dilatare de căi biliare = ICTER OBSTRUCTIV
Fără dilatare de căi biliare = ICTER HEPATOCELULAR
Litiază de căi biliare
Cancer cap pancreas
Ampulom vaterian
Colangiocarcinom
Chist hidatic complicat
Hepatită
Ciroză
Colangită primitivă
Procese tumorale hepatice (primare/secundare)
Hepatopatie de sarcină
CT abdominală cu contrast
RM bilio-pancreatică
Ecoendoscopie
Context clinic
Bilanț biologic
PBH

FIGURA 2. Algoritmul decizional de evaluare a pacienților cu icter[5].

ce în carotenodermie pigmentul este concentrat palmar și plantar (xantodermie palmo-plantară), frunte și pliurile nazo-labiale. Hiperpigmentarea tegumentară este diferită de icter și poate fi cauzată de boala Addison sau diabetul bronzat[5].

a. Icterul cu predominanța bilirubinei neconjugate

Etiologia icterului cu predominanța bilirubinei neconjugate

Trei mecanisme de bază pot duce la hiperbilirubinemie izolată neconjugată: 1) creșterea producției de bilirubină; 2) scăderea captării hepatocelulare a bilirubinei neconjugate; 3) scăderea conjugării bilirubinei[6]. În fiecare dintre aceste afecțiuni, funcția hepatică globală și markerii biochimici ai leziunii hepatocelulare și ai colestazei sunt normali. Etiologia icterului cu predominanța bilirubinei neconjugate este sintetizată în Tabelul 2.

TABELUL 2. Etiologia icterului cu predominanța bilirubinei neconjugate (modificat după Fabris, 2009[7])

Mecanisme implicate	Boala subiacentă
Creșterea producției de bilirubină	Anemiile hemolitice autoimune Eritropoieza ineficientă Hemoglobinopatii (talasemia, anemia falciformă) Deficitul enzimatic eritrocitar • Deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază • Deficiența de glucozo-6-fosfat izomerază • Deficiența de pirimidin-5'-nucleotidază • Deficiența de piruvatkinază Tulburările ale membranei hematiilor • Eliptocitoză • Ovalocitoză • Sferocitoză Transfuzia de sânge Resorbția hematoamelor
Scăderea captării hepatocelulare	Medicamente (peste 150 de preparate): rifampicină, probenecid, ribavirină, inhibitori de protează (Atazanavir, Indinavir)
Scăderea conjugării	Sindroamele Gilbert și Crigler-Najjar I și II Icterul fiziologic al nou-născutului Icterul la laptele matern Inhibitorii de protează a HIV

1. Creșterea producției de bilirubină

Procesele care pot genera o producție excesivă de bilirubină includ hemoliza, eritropoieza ineficientă și resorbția unui hematom. Cu aceste tulburări, concentrația bilirubinei nu depășește, în general, 4-5 mg/dl. Icterul poate urma, de asemenea, transfuziilor masive de sânge, deoarece fragilitatea crescută a eritrocitelor stocate duce la eliberarea excesivă de hemoglobină, iar aceasta poate contribui major la hiperbilirubinemie la pacienții cu traumatisme majore[5].

2. Scăderea absorbției bilirubinei

Anumite medicamente pot interfera cu captarea hepatocelulară a bilirubinei. De exemplu, acidul flavaspidic, folosit în tratamentul infecțiilor parazitare, novobiocina, rifampicina și agentul imunosupresor ciclosporina A inhibă competitiv proteina de transport sinusoidal OATP1B1 (polipeptidă organică transportoare de anioni 1B1), implicată în transportul diferitelor substanțe, inclusiv medicamente,

prin mutații rg. promotor
Sdr. Gilbert

prin mutații rg de codare
Sdr. Crigler-Najjar

în ficat[14-16]. Și scăderea absorbției bilirubinei poate exacerba hiperbilirubinemia la pacienții cu sindrom Gilbert, care au conjugarea bilirubinei afectată, ca urmare a reducerii activității bilirubin-UDP glucuroniltransferazei (B-UGT)[8].

mutații in

reducerea transcripției genei B-UGT UGT1A1

3. Scăderea conjugării bilirubinei

Trei tulburări moștenite autozomal ale hiperbilirubinemiei neconjugate sunt datorate conjugării bilirubinei afectate. Cel mai frecvent dintre acestea este sindromul Gilbert. Pacienții cu sindrom Gilbert sunt diagnosticați de obicei atunci când hiperbilirubinemia izolată este detectată întâmplător la o evaluare biologică uzuală, iar icterul clinic este mai puțin frecvent. Nivelurile serice de bilirubină pot crește de două-trei ori în timpul postului sau deshidratării, dar sunt în general sub 4 mg/dl. Baza moleculară a sindromului Gilbert a fost legată de o reducere a transcripției genei B-UGT UGT1A1, ca urmare a mutațiilor în regiunea promotor și, mai rar, în regiunea de codare[9]. Deși sindromul Gilbert a fost considerat, în general, o afecțiune complet benignă, persoanele cu această tulburare pot prezenta un risc crescut de calculi biliari și toxicitate a unor medicamente precum irinotecanul, care necesită glucuronidare pentru eliminarea metabolică. Pe de altă parte, pacienții cu sindrom Gilbert pot prezenta un risc scăzut de boli cardiovasculare, deoarece bilirubina neconjugată are proprietăți antioxidante, despre care se crede că întârzie ateroscleroza[9]. Mutațiile din regiunea de codare a UGT1A1 par a fi responsabile pentru sindromul Crigler-Najjar, care este apanajul pediatrilor.

Evaluarea pacientului cu icter cu predominanța bilirubinei neconjugate (indirecte)

Ar trebui să urmeze o serie de pași structurați. Prima etapă ar trebui să includă anamneza detaliată și examenul obiectiv complet. Anamneza trebuie să se concentreze pe debutul și progresia simptomelor, antecedentele personale patologice de boli hepatice sau boli hematologice, istoricul familial de icter, consumul de alcool, medicamente și suplimente alimentare, febră sau dureri abdominale și călătorii recente. Examenul obiectiv trebuie să includă evaluarea stării generale a pacientului, detectarea semnelor unei boli hepatice cronice sau ale insuficienței hepatice și a caracteristicilor icterului[2]. *Semnele clinice* care susțin prezența unui icter cu bilirubină neconjugată sunt următoarele:

- icter cu o colorație galben-pai (icter flavinic);
- urină deschisă la culoare, uneori cu hemoglobinurie (urină cu nuanțe mai roșii, care trebuie diferențiată de urina închisă la culoare din cauza pigmenților biliari);
- scaun de culoare normală;
- paloare a tegumentelor și a mucoaselor;
- splenomegalie (în funcție de patologia hematologică asociată).

Investigațiile paraclinice inițiale includ explorări de laborator pentru determinarea altor cauze comune ale icterului, precum transaminaze (AST, ALT), gama-glutamiltransferaza (GGT), fosfataza alcalină (FA), timpul de protrombină sau INR, hemoleucograma plus reticulocite, pentru a evalua posibilitatea unei anemii hemolitice. În funcție de rezultatele inițiale, pot fi necesare investigații ulterioare precum testele pentru anomalii genetice (ca în sindromul Gilbert), evaluări ale hemolizei (reticulocite, lactat dehidrogenaza, haptoglobină)[1].

Explorările biologice care susțin prezența unui icter cu bilirubină neconjugată sunt următoarele:

- creșterea nivelului seric de bilirubină, în principal neconjugată (>75% din bilirubina totală);
- prezența semnelor de hemoliză (vezi capitolul Anemiile hemolitice):
  - anemie normocitară sau macrocitară cu reticulocitoză (anemie regenerativă);
  - creșterea nivelului de lactat-dehidrogenază (LDH);
  - scăderea nivelului de haptoglobină.

Păstrarea unei abordări sistematice pentru evaluarea icterului cu bilirubină neconjugată poate ajuta la stabilirea celei mai probabile cauze și a unui plan de tratament rațional.

b. Icterul cu predominanța bilirubinei conjugate

Icterul cu predominanța bilirubinei conjugate cuprinde icterul hepatic și icterul obstructiv. Acesta apare atunci când există tulburări de transport și excreție ale bilirubinei conjugate (precum în sindroamele Dubin-Johnson și Rotor), când funcția hepatocitului este perturbată de afecțiuni acute și cronice care nu mai permit metabolizarea corespunzătoare a bilirubinei sau când excreția biliară este afectată prin obstrucție biliară, compresiuni extrinseci sau afecțiuni ale canaliculelor biliare. Patologiile responsabile de apariția icterului cu predominanța bilirubinei conjugate sunt sintetizate în Tabelul 3. Cele mai frecvente afecțiuni hepatice și biliare sunt discutate pe larg în capitolele desemnate în acest tratat, iar în acest capitol ne vom opri asupra elementelor particulare și vom sintetiza demersul diagnosticului etiologic al icterului.

Așa cum se poate observa în Tabelul 3, hiperbilirubinemia conjugată nu înseamnă neapărat prezența unei colestaze. Sindroamele Rotor și Dubin-Johnson pot explica această creștere prin simpla perturbare

TABELUL 3. Cauzele de hiperbilirubinemie conjugată sau mixtă (modificat după Fabris, 2009[7])

I. Icterul hepatic (colestaza intrahepatică) **– Hiperbilirubinemie conjugată sau mixtă**	
Mecanism incriminat	**Boala subiacentă**
Scăderea transportului canalicular	Sindrom Dubin-Johnson
Defect de transport al bilirubinei conjugate din hepatocit în canalicule	Sindromul Rotor
Leziuni hepatocelulare acute sau subacute	Hepatită acută virală A, B, C, E Toxice hepatice (etanol, acetaminofen, otrăvire cu ciuperci *Amanita phalloides*, izoniazidă, metildopa) Boli metabolice (boala Wilson, sindromul Reye) Ischemie hepatică (șoc cardiogen, tromboză de arteră hepatică)
Boală hepatocelulară cronică	Hepatită cronică virală B și C Hepatotoxine (clorură de vinil, vitamina A), ficat gras non-alcoolic Hepatită alcoolică Hepatită autoimună Boli metabolice (boala Wilson, hemocromatoză, deficit de alfa$_1$-antitripsină)
Tulburări hepatice cu predominanța colestazei	Tulburări infiltrative difuze: boli granulomatoase (infecții micobacteriene și fungice, sarcoidoză, limfom, medicamente, granulomatoză Wegener), amiloidoză, afecțiuni maligne infiltrative Inflamația conductelor biliare intrahepatice și/sau a căilor porte: ciroza biliară primară, boala grefă contra gazdă
Condiții diverse	Medicamente: estrogeni, steroizi anabolizanți Colestază postoperatorie Sepsis Nutriție parenterală totală
II. Icterul posthepatic (colestaza extrahepatică) **– Obstrucția căilor biliare**	
Litiaza biliară coledociană	Litiază biliară colesterolică, litiază biliară pigmentară
Boli ale căilor biliare	Colangită sclerozantă primară Colangiopatie SIDA Chimioterapie arterială hepatică Stricturi postoperatorii Neoplasme (colangiocarcinom)
Compresiunea extrinsecă a arborelui biliar	Carcinom pancreatic Limfadenopatie metastatică Adenom hepatic Pancreatită acută cu sau fără formare de pseudochist
Dilatația vasculară	Anevrism, transformarea cavernoasă a venei porte

a transportului bilirubinei. Cele două tulburări moștenite autozomal, sindromul Dubin-Johnson și sindromul Rotor, sunt asociate cu hiperbilirubinemie conjugată sau mixtă. Mecanismele care stau la baza acestor tulburări sunt distincte. În sindromul Dubin-Johnson, absența exprimării sau traficul alterat al MRP2 afectează secreția bilirubinei conjugate în canaliculii biliari. Reglarea compensatorie a proteinei de export sinusoidală MRP3 poate preveni supraîncărcarea hepatocelulară cu anioni organici, potențial toxici, care sunt în mod normal secretați de MRP2, iar aceasta poate contribui la hiperbilirubinemie. În sindromul Rotor se pare că există un defect în acest proces de transport al bilirubinei conjugate din hepatocite în canaliculele biliare. Acest defect poate duce la refluxul bilirubinei conjugate înapoi în sânge, ceea ce determină creșterea nivelului său în ser și apariția manifestării clinice principale, icterul. Cu toate acestea, exactitatea acestui mecanism și detaliile precise ale defectului de transport nu sunt încă pe deplin elucidate. Sindromul Rotor pare să aibă o natură genetică, fiind descrise mutații în genele *SLCO1B1* și *SLCO1B3*, dar implicarea exactă a acestora în patogeneza bolii rămâne de studiat[10].

Sindroamele Dubin-Johnson și Rotor pot fi distinse biochimic și histologic. În sindromul Dubin-Johnson, hepatocitele conțin un pigment negru caracteristic, despre care se crede că este format din metaboliți de aminoacizi aromatici care sunt presupuși substraturi MRP2. Biopsia hepatică nu este necesară în evaluarea diagnostică a pacienților suspectați de sindrom Dubin-Johnson sau Rotor, deoarece aceste sindroame nu conduc la afectare hepatică progresivă. S-a speculat că pacienții cu sindrom Rotor pot prezenta un risc crescut de toxicitate indusă de anumite medicamente (de exemplu, miopatia indusă de statine)[10].

În practică, raritatea extremă a acestor două sindroame ar putea face din hiperbilirubinemia conjugată un sinonim pentru colestază.

Evaluarea pacientului cu icter cu predominanța bilirubinei conjugate

Anamneza orientează explorările paraclinice, precizând:

- caracteristicile icterului: circumstanțele apariției (precedat de un sindrom pseudogripal), evoluția (continuă, fluctuantă, stabilă, episoade similare), precum și semnele asociate (alterarea stării generale, durere în hipocondrul drept, febră, melenă);
- natura icterului: prezența pruritului, culoarea urinei și a fecalelor;
- severitatea icterului: febră, semne neurologice de encefalopatie hepatică, sindrom hemoragic;
- antecedentele heredocolaterale și personale patologice, precum și modul de viață al pacientului: profesie, etilism cronic, administrarea de medicamente, expunerea la hepatită sau antecedente de chist hidatic, antecedente de colici biliare.

Analiza detaliată a acestor elemente provenite din anamneză este crucială pentru a orienta diagnosticul și a determina cea mai potrivită abordare terapeutică, în funcție de cauza subiacentă a hiperbilirubinemiei conjugate.

Examenul obiectiv trebuie să fie complet și are un triplu obiectiv[1]:

- confirmarea icterului – prin evidențierea colorației galbene a tegumentelor și a mucoaselor cu nuanță portocalie (hepatocelular – rubinic) sau verzuie (colestatic – verdinic);
- stabilirea severității icterului: febră, asterixis, leziuni purpurice, ficat nepalpabil;
- orientarea etiologică:
  - culoarea urinei (clară în icterul cu bilirubină neconjugată, închisă și spumoasă în icterul cu bilirubină conjugată) și a fecalelor (închisă în icterul cu bilirubină neconjugată, alb-mastic în icterul cu bilirubină conjugată).
  - semnele clinice de colestază: leziuni de grataj care atestă pruritul, hepatomegalie în context de colestază (marginea inferioară este de consistență moale), xantom subcutanat și xantelasma care atestă o hipercolesterolemie familială, tulburări legate de malabsorbția vitaminelor liposolubile A, D, E și K, steatoree secundară malabsorbției grăsimilor.
  - Semnele bolii de bază: semnul Murphy, vezicula biliară mărită, semne de hipertensiune portală, insuficiență hepatică, etilism cronic, semnele unei etiologii infecțioase etc.

Explorările paraclinice de prima intenție cuprind explorările biologice și ecografia abdominală. Examenele biologice de solicitat de prima intenție în fața icterului sunt: profilul hepatic complet (ALT, AST, bilirubina totală, bilirubina conjugată, FA, GGT), timpul de protrombină (TP), hemograma completă, glicemia și creatinina, examenul de urină și sedimentul urinar. În caz de febră sau frisoane se pot solicita hemoculturi.

Ecografia abdominală reprezintă prima examinare în fața suspiciunii de icter colestatic. Aceasta permite diferențierea colestazei extrahepatice de colestaza intrahepatică, în funcție de prezența sau absența dilatării căilor biliare (sensibilitate de 95%)[11].

Ecografia abdominală permite stabilirea locului obstacolului și uneori, natura obstacolului (în 50% din cazuri). În funcție de rezultatele ecografiei, se disting două situații: dilatarea căilor biliare extrahepatice și/sau intrahepatice, care definește colestaza extrahepatică, și absența dilatării căilor biliare intra- și extrahepatice, care definește colestaza intrahepatică. Totuși, dilatarea căilor biliare poate lipsi atunci când examenul este efectuat la scurt timp după o obstrucție recentă (cum ar fi migrația unui calcul în calea biliară principală) sau atunci când căile biliare în amonte nu pot să se dilate din cauza sclerozei acestora sau când parenchimul hepatic este anormal de rigid (de exemplu, din cauza unei ciroze). Pentru stabilirea cu certitudine a diagnosticului de colestază extrahepatică, atunci când ecografia abdominală nu îl poate tranșa, se recomandă investigații paraclinice de a doua intenție: tomografia computerizată (CT) abdominală cu substanță de contrast, ecoendoscopia bilio-pancreatică, colangio-RM, care pot confirma sau infirma, cu sensibilitate și specificitate bune, o colestază extrahepatică[12,13]. CT abdominală are o sensibilitate comparabilă cu cea a ecografiei abdominale pentru detectarea dilatării căilor biliare, însă este mai performantă pentru determinarea naturii obstacolului, în special pancreatic. Calculii pot fi radioopaci și deci nedetectabili la CT. Colangio-RM este foarte performantă în stabilirea diagnosticului de obstrucție biliară și pentru a determina locul și natura obstacolului[12]. Se pare că este mai eficientă decât ecoendoscopia în explorarea părții proximale a căii biliare principale.

Ecoendoscopia permite explorarea pancreasului și a căilor biliare, de la papilă până la confluența biliară superioară. De asemenea, permite precizarea naturii obstacolului în 95% dintre cazuri, în special dacă este situat distal. Cu toate acestea, limitele ecoendoscopiei includ caracterul invaziv și accesul limitat[14].

În cazul în care ecografia abdominală a exclus dilatarea căilor biliare și se ridică suspiciunea unei colestaze intrahepatice, se solicită investigații serologice de linia a doua (de a doua intenție)[2]:

- electroforeza proteinelor serice și imunograma (IgG, IgA, IgM);

TABELUL 4. Diagnosticul diferențial clinic și biologic al icterului obstructiv (colestaza extrahepatică) vs icterul hepatocelular (colestaza intrahepatică) (adaptat după Fargo et al.[5])

Parametrii	Obstrucția biliară	Boala hepatică
Anamneza	Durere abdominală Febră, frison Intervenție chirurgicală biliară anterioară Vârsta înaintată	Anorexie, stare generală de rău, mialgii (prodrom viral) Expunere virală cunoscută Istoric de transfuzie cu produse din sânge sau consum de droguri injectabile Expunerea la hepatotoxină cunoscută Istoric familial de boală hepatică
Examenul obiectiv	Febră Sensibilitate abdominală dureroasă Masă abdominală palpabilă Cicatrice chirurgicală abdominală	Telangiectazii Stigmatele hipertensiunii portale (circulație colaterală, splenomegalie, ascită) Asterixis
Explorările paraclinice	Creșterea predominantă a fosfatazei alcaline serice în raport cu transaminazele* Timpul de protrombină (INR) normal sau se normalizează după administrarea vitaminei K Leucocitoză Nivel crescut de amilază sau lipază serică	Creșterea predominantă a nivelurilor serice ale transaminazelor în raport cu fosfataza alcalină Timpul de protrombină prelungit, care nu se normalizează după administrarea vitaminei K Trombocitopenie Serologii care indică o boală hepatică specifică

* Cu excepția apariției timpurii după obstrucția acută, când modelul opus poate fi observat temporar.

- serologia virală: virusurile hepatitice A, B, C, E în funcție de contextul clinic;
- autoanticorpii specifici pentru colangita biliară primară: Ac anti-mitocondriali de tip M2, Ac anti-GP210 și Ac anti-SP100;
- autoanticorpii specifici pentru hepatita autoimună: Ac antinucleari și Ac anti-musculatura netedă[15].

Dacă nici investigațiile serologice nu au fost suficiente pentru stabilirea diagnosticului etiologic al colestazei intrahepatice, atunci este indicată puncția-biopsie hepatică (PBH). Contraindicațiile pentru PBH prin abord percutanat trebuie respectate[16]:

- tulburări de hemostază (trombocite <60 000 mm^3, timpul de protrombină <50%, INR >1,5, timpul de sângerare >6 minute);
- leziuni hepatice focale (chist hidatic hepatic, hemangiom hepatic);
- ascită.

Diagnosticul diferențial clinic și biologic al icterului obstructiv vs. icterul hepatic este sintetizat în Tabelul 4.

Prezentările atipice ale colestazei

Icterul în sarcină

Mai multe tulburări colestatice sunt întâlnite, în mod special, în timpul sarcinii. Icterul poate însoți, în mod neobișnuit, *hiperemesis gravidarum*, o tulburare în general autolimitată în primul trimestru de sarcină, insuficiența hepatică nefiind caracteristică pentru această boală[17]. Colestaza intrahepatică a sarcinii apare, de obicei, în al treilea trimestru și se prezintă cu prurit și ocazional cu icter[18]. Colestaza se rezolvă, în general, în decurs de două săptămâni de la naștere și reapare adesea odată cu sarcinile ulterioare. Polimorfismele din genele care codează transportorii canaliculari BSEP, FIC1, MRP2 și MDR3 (simbolul genei ABCB4) și receptorii nucleari care le modulează expresia au fost asociate cu această tulburare. Alterările funcționale ale acestor transportori le pot spori sensibilitatea la efectele inhibitoare ale estrogenilor, cu privire la formarea bilei[18]. Un sindrom mult mai grav este ficatul gras acut de sarcină, care apare, de obicei, în al treilea trimestru și este asociat cu leziuni hepatocelulare[19]. Icterul, atunci când este prezent, de obicei este însoțit de greață, dureri abdominale și semne de insuficiență hepatică. Biopsia hepatică (dacă este efectuată) demonstrează steatoză microveziculară. Tulburarea poate fi fatală, cu excepția cazului în care nașterea obstetricală este efectuată prompt[19]. Preeclampsia este prevestită de hipertensiunea arterială și proteinurie și afectează ficatul în aproximativ 10% din cazuri. O formă deosebit de gravă este sindromul HELLP (hemoliză, niveluri serice crescute ale enzimelor de citoliză hepatică și un număr scăzut de trombocite)[20].

DE REȚINUT

- Icterul este un sindrom clinic care se manifestă prin colorarea galben-portocalie a tegumentelor, sclerei și mucoaselor, rezultată din excesul de bilirubină (neconjugată, conjugată sau mixtă) în plasmă și cauzată, de obicei, de obstrucția căilor biliare, boli hepatice sau distrugerea excesivă a hematiilor.
- Icterul poate avea tentă galbenă (hemolitic – flavinic), portocalie (hepatocelular – rubinic) sau verzuie (colestatic – verdinic).
- Evaluarea de laborator inițială ar trebui să includă bilirubina fracționată, hemoleucograma, transaminazele, fosfataza alcalină, γ-glutamiltransferaza, INR, albumina și proteinele.
- Ecografia abdominală este evaluarea imagistică de prima linie la pacienții cu icter, examinarea CT abdominală cu substanță de contrast, colangio-RM, ecoendoscopia fiind mijloace secundare de investigare paraclinică.
- Un algoritm general pentru evaluarea pacientului cu icter implică: 1) istoricul pacientului, examinarea fizică amănunțită și analizele de laborator de screening; 2) formularea unui diagnostic diferențial de lucru; 3) selectarea unor teste specializate pentru a restrânge posibilitățile de diagnostic; 4) dezvoltarea unei strategii pentru tratament sau testare ulterioară, dacă apar posibilități de diagnostic neașteptate.

Bibliografie

1. Kaplan L, Isselbacher K. Icterul. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. McGraw-Hill Education; 2022. p. 275–81.
2. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Diagnostic approach to the adult with jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. *UpToDate*. 2023. p. 1–10.
3. Isselbacher K. Metabolismul bilirubinei și hiperbilirubinemia. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. McGraw-Hill Education; 2022. p. 1841–7.
4. Levitt D, Levitt M. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2014;7:307. Available from: http://www.dovepress.com/quantitative-assessment-of-the-multiple-processes-responsible-for-bili-peer-reviewed-article-CEG
5. Fargo M V, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):164–8.
6. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int* [Internet]. 2008;28(5):592–605. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x
7. Fabris L, Cadamuro M, Okolicsanyi L. The patient presenting with isolated hyperbilirubinemia. *Dig Liver Dis*. 2009;41(6):375–81.
8. van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest* [Internet]. 2012;122(2):519–28. Available from: http://www.jci.org/articles/view/59526
9. Sun L, Li M, Zhang L, et al. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:45.
10. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010;24(5):555–71. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691810000867
11. Hindman NM, Arif-Tiwari H, Kamel IR, et al. ACR appropriateness criteria® jaundice. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2019;16(5):S126–40. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1546144019301528
12. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(1):18–35. Available from: https://journals.lww.com/00000434-201701000-00013
13. Winger J, Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2011;38(3):469–82. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095454311000418
14. Binda C, Spadaccini M, Cugia L, Anderloni A. EUS and ERCP partnership. *Endosc Ultrasound* [Internet]. 2022;11(5):426. Available from: https://journals.lww.com/10.4103/EUS-D-21-00083
15. Agrawal D, Davis B, Quinn A, Thiele D. Should anti-LKM1 be routine for work-up of elevated liver enzymes? *J Hepatol*. 2017;67(2):417–8.
16. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382–403.

17. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111(2):176–94. Available from: https://journals.lww.com/00000434-201602000-00015
18. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;63(1):134–51. Available from: https://journals.lww.com/10.1097/GRF.0000000000000495
19. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;209(5):456.e1-456.e7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937813007151
20. Adorno M, Maher-Griffiths C, Grush Abadie HR. HELLP syndrome. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2022;34(3):277–88. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899588522000363

Capitolul 44

Pancreatitele acute și cronice

Daniel Vasile Balaban, Raluca Simona Costache, Mariana Jinga

PANCREATITA ACUTĂ

Definiție

Pancreatita acută (PA) reprezintă inflamația cu debut brusc a pancreasului, ce asociază leziuni ale celulelor acinare și, consecutiv, ale ductelor și insulelor Langerhans și care declanșează un răspuns inflamator local și sistemic[1]. Este una dintre cele mai frecvente cauze de spitalizare în urgență în serviciile de gastroenterologie și conexe (medicină internă, chirurgie, terapie intensivă). Spectrul severității PA este unul larg, de la forme ușoare, autolimitate până la forme severe, care evoluează cu necroză pancreatică, inflamație sistemică severă, insuficiență de organe și deces.

Date epidemiologice

Ca frecvență, PA este a treia cauză de spitalizare legată de patologia digestivă și a patra cauză de reinternare, potrivit statisticilor din SUA[2]. Incidența PA este în creștere, probabil datorită încadrării corecte a unor cazuri de durere abdominală ca PA, însă mortalitatea prin PA este în scădere[3]. Ratele de incidență ale PA sunt corelate cu prevalența consumului de alcool la nivel global, acesta fiind unul dintre cei mai frecvenți factori etiologici pentru un puseu de PA.

Etiologie

Cele mai frecvente cauze de PA sunt litiaza biliară și consumul de alcool. Alți factori declanșatori ai PA sunt metabolici (hipertrigliceridemia, hipercalcemia), infecții (virale – virusul urlian, Coxsackie, varicelo-zosterian, herpetic, sau parazitare – *Ascaris lumbricoides*), traumatisme, patologie vasculară (ischemie, vasculită), cauze obstructive (anomalii și variante ale sistemului ductal pancreatic – de exemplu, pancreas *divisum*, obstrucție malignă a ductului pancreatic sau obstrucție periampulară, neoplasme chistice pancreatice), autoimunitate (boală asociată cu IgG4), medicamente (corticosteroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, azatioprină, mercaptopurină, mesalazină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice tiazidice, furosemidă, acid valproic, olanzapină, unele antibiotice) și iatrogen (după colangiopancreatografie endoscopică retrogradă – ERCP, după puncție aspirativă cu ac fin/bioptică ecoendoscopică – EUS-FNA/FNB, chirurgie abdominală).

Tabloul clinic

Debutul bolii este unul acut, de obicei în relație cu triggerul (masă bogată în grăsimi, consum de alcool sau alt factor declanșator). Clinic, pacientul acuză durere în etajul abdominal superior, epigastru, cu iradiere în hipocondrul drept și stâng („în bară"), uneori posterior, de intensitate medie-mare, ce asociază vărsături și intoleranță digestivă. La examenul fizic se decelează durere la palpare în abdomenul superior, sonoritate crescută la percuție (prin distensia abdominală în context de ileus), uneori semne de iritație peritoneală. În PA necrotico-hemoragică pot fi evidente semnele Cullen (echimoza periombilicală), Grey-Turner (echimoze pe flancuri), Fox (echimoze la nivelul extremității proximale a coapsei) sau Bryant (echimoză la nivel scrotal). Clinic, se poate decela și revărsat pleural stâng sau prezența ascitei pancreatice (în caz de duct pancreatic întrerupt). La pacienții cu pancreatită litiazică sau în cazurile în care edemul din regiunea cefalică pancreatică produce compresiunea canalului coledoc, poate fi prezent și icterul de tip obstructiv. Formele severe de PA pot fi însoțite de instabilitate hemodinamică (hipotensiune arterială, tahicardie) cu necesitate de vasopresor, detresă respiratorie și alterarea statusului neurologic[4,5]. Rareori, poate fi întâlnită necroza grăsimii subcutanate la nivelul membrelor inferioare, entitate denumită paniculită pancreatică[4].

TABELUL 1. Scorul Ranson

La internare	La 48 de ore
PA alcoolică	
Vârsta >55 de ani	Scăderea HT cu >10%
Nr. de leucocite >16 000/mm^3	Creșterea BUN >5 mg/dl
Glicemia >200 mg/dl	Calciul seric <8 mg/dl
LDH >350 U/l	PaO_2 <60 mm Hg
AST >250 U/l	Deficitul de baze >4 mEq/l
	Sechestrare lichidiană >6 l
PA biliară (scorul Ranson modificat)	
Vârsta >70 de ani	Scăderea HT cu >10%
Nr. de leucocite >18 000/mm^3	Creșterea BUN >2 mg/dl
Glicemia >220 mg/dl	Calciul seric <8 mg/dl
LDH >400 U/l	Deficitul de baze >5 mEq/l
AST >250 U/l	Sechestrare lichidiană >4 l
Interpretarea scorului Ranson	
Punctaj	Mortalitate
0-2	0-3%
3-4	15%
5-6	40%
7-11	Aproape 100%

HT, hematocrit; LDH, lactat dehidrogenaza; AST, aspartat amino-transferaza; BUN, *blood urea nitrogen*.

TABELUL 2. Cauze alternative de creștere a amilazei și lipazei, altele decât PA

Amilaza crescută	Lipaza crescută
Ocluzie/subocluzie intestinală	Ocluzie/subocluzie intestinală
Enterocolită acută	Apendicită acută
Ischemie mezenterică	Insuficiență renală
Perforație digestivă	Boli inflamatorii intestinale
Apendicită acută	Alcoolism
Insuficiență renală	Neoplazii
Parotidită	
Macroamilazemie	
Chist ovarian, neoplasm ovarian	
Carcinom pulmonar	
Cetoacidoză diabetică	

Investigații paraclinice

Evaluarea inițială a pacientului cu PA include: hemogramă (poate evidenția leucocitoză, iar hematocritul este unul dintre parametrii utilizați pentru ghidarea terapiei volemice), amilază și/sau lipază (valorile crescute de peste trei ori limita superioară a normalului fac parte din criteriile diagnostice pentru PA), biochimie hepatică (alanil-aminotransferaza > 3× limita superioară a normalului are valoare predictivă pozitivă înaltă pentru etiologia biliară a PA), probe renale (uree, creatinină), precum și trigliceride, calcemie (pentru excluderea unor etiologii mai puțin frecvente de PA). Pe lângă determinarea ințială a calcemiei (pentru excluderea hipercalcemiei drept factor etiologic), dozarea în dinamică poate evidenția hipocalcemie, ca urmare a saponificării grăsimilor. La pacienții cu PA hipertrigliceridemică se poate constata și pseudo-hiponatremie, din cauza serului lipemic[6]. Probele inflamatorii și, în particular, proteina C reactivă (PCR), cuantifică inflamația din PA; o valoare a PCR peste 150 mg/l în primele 48-72 de ore de la debut are valoare prognostică pentru severitatea PA; determinările seriate ale PCR în dinamică sunt utile pentru monitorizarea evoluției bolii și stabilirea momentului externării. Monitorizarea glicemiei este indicată în evoluția PA, având în vedere repausul digestiv al pacienților și tulburările de glicoreglare asociate inflamației pancreatice și sistemice. Gazometria arterială este necesară pentru calcularea scorului Ranson, care include 11 parametri (se atribuie câte un punct fiecărui parametru) (Tabelul 1)[7], și care prezice mortalitatea în PA. Scorul Ranson modificat (pentru PA biliară) evaluează doar 10 parametri.

În ceea ce privește enzimele serice pancreatice, lipaza are specificitate mai mare decât amilaza în diagnosticul PA și, spre deosebire de amilază, este reabsorbită semnificativ la nivelul tubilor renali, ceea ce face ca nivelul seric crescut să persiste până la 7-14 zile de la debut; acest fapt creează o fereastră de diagnostic prelungită, comparativ cu amilaza, al cărei nivel seric scade rapid de la debutul PA. Magnitudinea creșterii amilazei sau lipazei serice nu este predictivă pentru severitatea PA[8,9]. Totodată, dozarea lor în dinamică nu este necesară, neavând utilitate pentru monitorizarea rezoluției pancreatitei. Atât amilaza, cât și lipaza pot avea valori crescute și în alte patologii decât PA (Tabelul 2)[10].

Ecografia abdominală se va efectua la toți pacienții la prezentare, pentru excluderea unei etiologii biliare. Vizualizarea pancreasului poate fi dificilă la unii pacienți, în special la cei care asociază ileus în contexul inflamației din abdomenul superior, însă ecografic se pot examina arborele biliar, evidențiind posibile dilatații de căi biliare, și colecistul, pentru prezența de *sludge* sau litiază drept cauză a puseului de PA. Ecografia poate fi utilizată în dinamică – pentru urmărirea evoluției procesului pancreatitic, apariției complicațiilor și, prin utilizarea contrastului (ecografie cu substanță de contrast), pentru evaluarea necrozelor pancreatice. Tomografia computerizată (CT) este utilizată deseori excesiv la evaluarea inițială a PA. Ea trebuie efectuată la 72-96 de ore de la debut, cu contrast, pentru aprecierea necrozelor, și repetată în dinamică dacă evoluția este nefavorabilă. Modificările pancreatitice care pot fi evidențiate la CT sunt pancreasul mărit de volum, edemațiat, cu contur șters, fuzee lichidiene peripancreatice, necroze pancreatice și peripancreatice (Fig. 1). Imagistica de tip colangio-RM (secvență MRCP/*magnetic resonance*

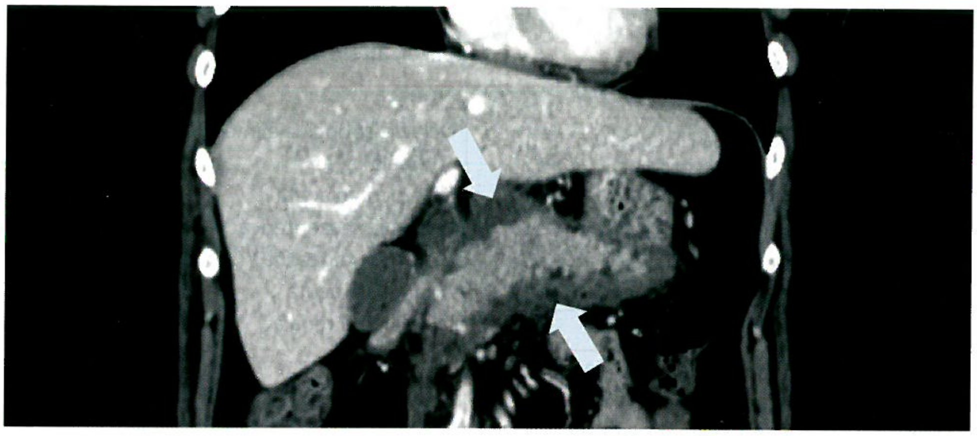


FIGURA 1. Imagine CT, secțiune coronală, evidențiază fuzee lichidiene peripancreatice.

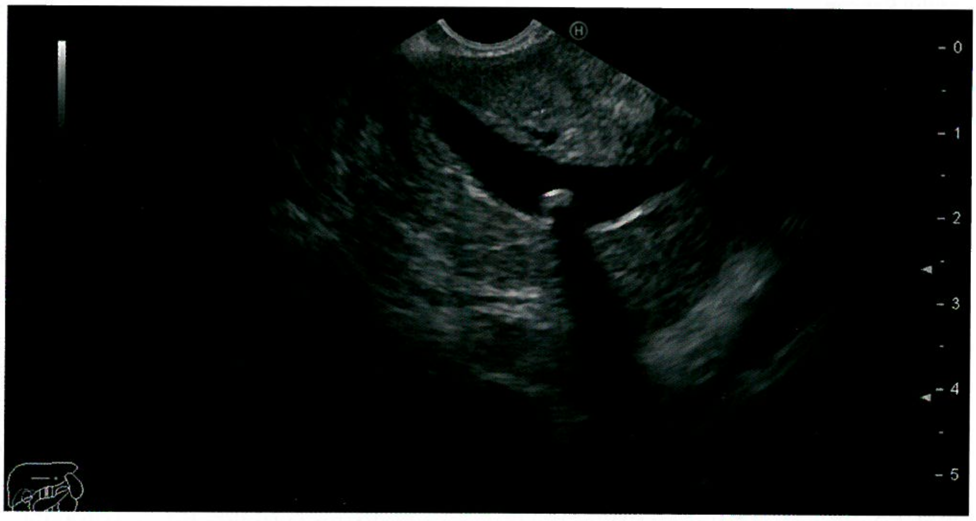


FIGURA 2. Ecoendoscopie liniară, sonda poziționată în duoden, cale biliară conținând imagine hiperecogenă care lasă con de umbră posterioară – litiază coledociană.

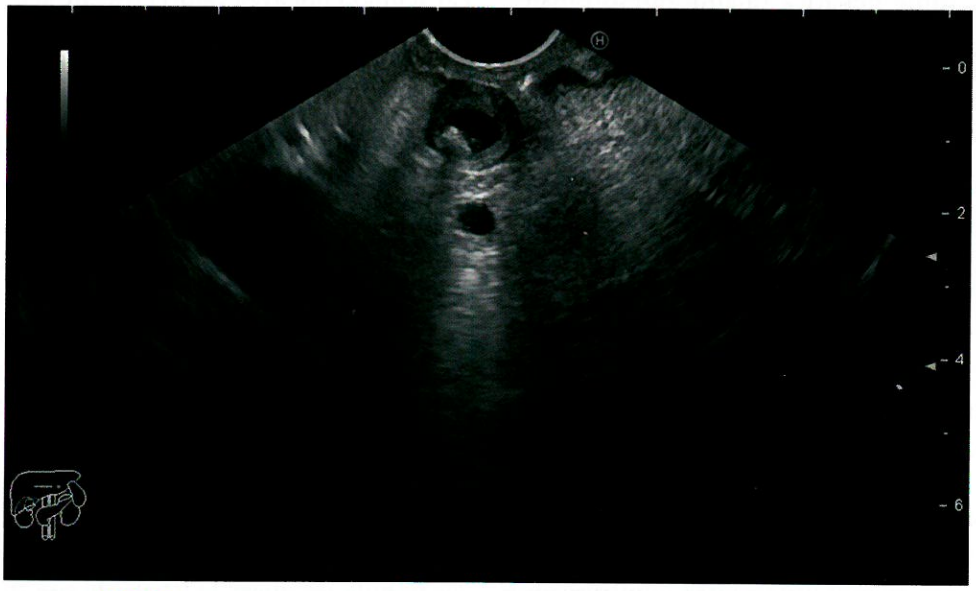


FIGURA 3. Ecoendoscopie liniară, sonda poziționată la nivelul papilei duodenale, evidențiază imagine hiperecogenă sugestivă pentru calcul inclavat papilar.

colangio-pancreatography) și ecoendoscopia sunt utile pentru evaluarea cazurilor de PA idiopatică, prin evidențierea microlitiazei veziculare biliare și a *sludge*-ului biliar, a tumorilor de mici dimensiuni (coledociene, pancreatice sau periampulare) și a anomaliilor structurale pancreatice, care ar putea constitui o cauză a puseului de PA (pancreas *divisum*, pancreas inelar) (Fig. 2, 3)[11]. Imagistica – ecografia, CT și ecoendoscopia – este utilă și pentru puncționarea sau drenajul colecțiilor fluide peripancreatice.

TABELUL 3. Clasificările imagistice în PA

Clasificarea Balthazar	
Gradul	Modificări la examenul CT
A	Pancreas normal
B	Pancreas cu volum mărit
C	Inflamație pancreatică și/sau a grăsimii peripancreatice
D	Colecție fluidă peripancreatică unică
E	Două sau mai multe colecții fluide și/sau prezența de aer retroperitoneal

Scorul CTSI					
Gradul Balthazar	Puncte	Proporția de necroze (%)	Puncte	Severitatea CTSI (Balthazar + % necroze)	
A	0				
B	1	0	0		
C	2	< 30	2	Scăzută	0-3 puncte
D	3	30-50	4	Medie	4-6 puncte
E	4	> 50	6	Crescută	7-10 puncte

TABELUL 4. Clasificarea PA funcție de severitate

PA ușoară	Fără insuficiență de organ Fără complicații locale sau sistemice
PA moderat-severă	Insuficiență de organ tranzitorie (<48 de ore) și/sau Complicații locale sau sistemice fără insuficiență de organ
PA severă	Insuficiență de organ persistentă (>48 de ore) unică sau multiplă

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul PA se stabilește pe baza întrunirii a două din următoarele trei criterii[12]:

1. Criteriul clinic – durere abdominală de tip pancreatitic.
2. Criteriul biochimic – creșterea amilazei sau lipazei serice > 3× limita superioară a normalului.
3. Criteriul imagistic – modificări imagistice (ecografic, CT, IRM) sugestive de PA.

De cele mai multe ori, în practica curentă, diagnosticul se stabilește pe baza criteriilor clinice și biochimice. În aceste situații, imagistica secțională de tip CT sau IRM nu este necesară la prezentare, atunci când diagnosticul este bine susținut. Ecografia abdominală trebuie efectuată însă la debut, la toți pacienții, pentru evaluarea arborelui biliar (colecist, căi biliare) în vederea confirmării/excluderii etiologiei biliare a puseului de PA și, uneori, poate fi utilă pentru evaluarea unor complicații (ascită, revărsat pleural) sau a unor diagnostice diferențiale. Ecografia abdominală este utilă și pentru aprecierea statusului volemic (prin evaluarea diametrului venei cave inferioare), în vederea ghidării resuscitării volemice a pacientului. În situația în care există dubii diagnostice (durere cu caracteristici similare și creșteri enzimatice pot apărea și în alte patologii precum ulcer perforat sau ischemia mezenterică), se va indica efectuarea CT la prezentare, pentru excluderea unor diagnostice diferențiale care comportă o atitudine terapeutică complet diferită. La pacienții în șoc se va avea în vedere efectuarea CT la prezentare, pentru excluderea unui focar de sepsis intraabdominal.

Clasificarea bolii

Există mai multe sisteme de clasificare a PA:

1. În raport cu modificările parenchimului pancreatic, putem avea PA edematoasă (interstițială) sau necrozantă (necrotico-hemoragică). Modificările pancreatitice evidențiate imagistic pot fi stadializate potrivit clasificării Balthazar sau suplimentar, evaluând și proporția de necroze, prin sistemul CTSI (*computed tomography severity index*) (Tabelul 3)[13].
2. În funcție de severitate, putem încadra PA ca fiind ușoară, moderat-severă sau severă, potrivit clasificării Atlanta revizuite 2012 (Tabelul 4)[14].

Stratificarea riscului este un deziderat important în PA, însă o stratificare precoce este adesea dificilă. Există mai multe scoruri utilizate în practică, unele dintre ele fiind însă complexe și greoaie (Ranson, SOFA, APACHE II, Marshall, Imrie, BISAP).

Pentru clinician, un scor ușor de utilizat și la îndemână este evaluarea criteriilor pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS):

- Frecvența cardiacă >90 bpm.
- Temperatura <36 °C sau >38 °C.
- Nr. de leucocite <4 000 sau >12 000/mm^3.
- Frecvența respiratorie >20/min. sau pCO_2 <32 mm Hg.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial presupune excluderea unor patologii pleuro-pulmonare sau cardiace (precum infarct miocardic postero-inferior, pneumonie bazală), precum și boli digestive care pot mima un puseu de PA – gastrită/ulcer peptic, perforație digestivă, ischemie mezenterică, anevrism aortic complicat.

Tratament

Formele ușoare și moderate de PA sunt tratate în servicii de gastroenterologie, medicină internă sau chirurgie, iar formele severe necesită monitorizare în servicii de terapie intensivă.

Nu există un tratament specific pentru PA. Tratamentul este unul de susținere și constă în mai multe intervenții terapeutice:

Hidratarea

Vărsăturile, aportul oral limitat de lichide, precum și pierderea lichidelor în compartimentul extravascular, numit al treilea spațiu, produc hipovolemie în PA. Hidratarea precoce pentru susținerea microcirculației este un pilon principal al terapiei, pentru prevenția necrozei. Se recomandă hidratare moderată, adaptată comorbidităților pacientului (cu atenție la cei cu insuficiență cardiacă, valvulopatii, insuficiență renală preexistentă), cu monitorizare clinică (diureză, puls, tensiunea arterială medie) și biologică (hematocrit, uree, creatinină) (Tabelul 5)[15,16]. La pacienții cu patologie cardiovasculară poate fi necesară și o examinare ecocardiografică, pentru a evita complicațiile ale supraîncărcării volemice. Se preferă soluții cristaloide de tipul soluției Ringer lactat sau serului fiziologic (NaCl 0,9%). Soluția Ringer lactat trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu PA de etiologie hipercalcemică, având în vedere conținutul de 20 mg clorură de calciu/1 000 ml.

Nutriția

Pacienții cu PA au risc nutrițional moderat-crescut, având în vedere statusul catabolic al bolii. În formele ușoare de PA, nutriția orală cu dietă săracă în grăsimi poate fi reluată precoce, în decurs de 24 de ore, dacă este bine tolerată clinic. La pacienții cu PA severă care nu tolerează alimentația orală, nutriția enterală (pe sondă nazo-gastrică sau nazo-jejunală) este recomandată la 24-72 de ore de la internare, pentru prevenirea atrofiei mucoasei digestive și a complicațiilor infecțioase[17].

TABELUL 5. Țintele de monitorizare noninvazivă a hidratării în PA (după IAP/APA Guidelines, Pancreatology 2013)

Alura ventriculară <120 bpm
Tensiunea arterială medie = 65-85 mm Hg
Diureza >0,5-1 ml/kg/oră
Hematocritul = 35-44%

Controlul durerii

Analgezia se face în trepte, pornind de la paracetamol la nevoie/sistematic 0,5–1 g la 6 ore, putând avansa cu derivați de opioizi și terapii intervenționale de tip analgezie epidurală[18].

Antibioterapia

Nu se recomandă uzual antibiotice în PA. Valorile leucocitelor și proteinei C reactive (CRP) nu sunt asociate cu infecție în faza inițială a PA, iar creșterea progresivă a CRP este parte a răspunsului inflamator în PA. De aceea, nu se utilizează ca indicator pentru antibioterapie în această etapă. Nivelul procalcitoninei serice poate ghida decizia de inițiere a antibioticului, în absența unei infecții dovedite. Antibioterapia este indicată în prima săptămână de evoluție a PA, în caz de colangită ori necroze severe, sau pentru infecții documentate ori foarte probabile[19].

ERCP

În PA biliară – în situația în care există obstrucție biliară cu dilatații de căi biliare și icter, este necesară dezobstrucția biliară prin ERCP. ERCP de urgență (<24 de ore) este indicată în PA complicate cu colangită. Pentru PA biliare ușoare se recomandă colecistectomia în timpul aceleiași internări.

Tratamentele țintite pentru forme particulare de PA

De exemplu, hipolipemiante, heparinoterapie și insulinoterapie pentru activarea lipoproteinlipazei în PA hipertrigliceridemică.

Evoluție. Complicații

PA este caracterizată de două faze evolutive – prima este o fază precoce, inflamatorie, având o durată de una-două săptămâni de la debut, urmată de o fază tardivă, după primele două săptămâni, în care apar complicații locale și sistemice[3]. Puseele de PA ușoară se remit de obicei după prima săptămână, însă în formele severe este posibil să apară necroze, sepsis și insuficiență multiplă de organe.

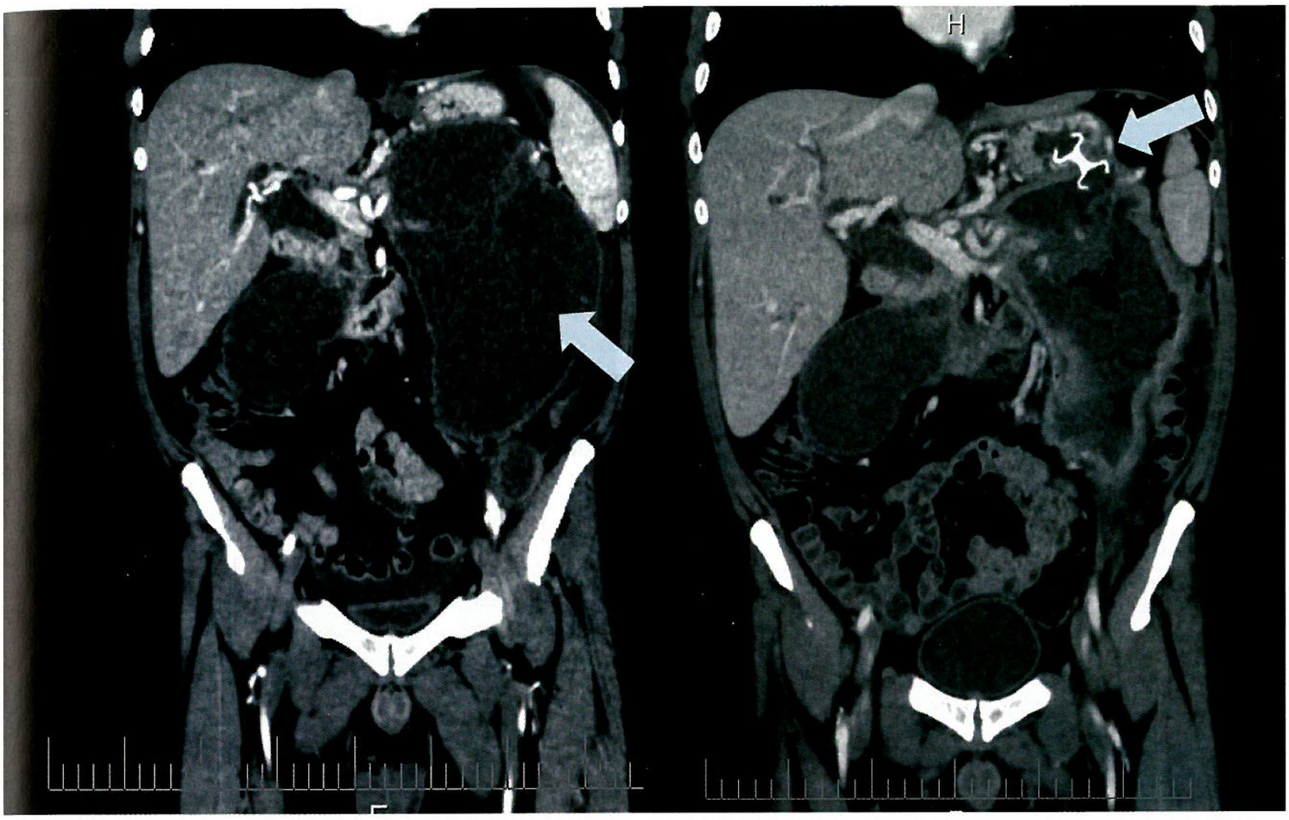


FIGURA 4. Imagine CT, secțiune coronală, evidențiind colecție fluidă peripancreatică voluminoasă (*stânga*) pentru care s-a efectuat drenaj cu stent metalic de apoziție luminală (*dreapta*).

TABELUL 6. Clasificarea colecțiilor fluide peripancreatice

	Pancreatită edematoasă	Pancreatită necrotizantă
<4 săptămâni	Colecție fluidă (peripancreatică) = fluid omogen adiacent pancreasului, fără perete propriu	Colecție necrotică acută = necroză intra- și/sau extrapancreatică, fără perete propriu
>4 săptămâni	Pseudochist pancreatic = colecție fluidă încapsulată, bine delimitată, cu cantitate minimă de debriuri solide	Colecție necrotică încapsulată (*walled-off necrosis*) = colecție necrotică, cu perete bine delimitat

Colecțiile fluide peripancreatice apar frecvent în evoluția puseelor de PA. Ele sunt încadrate, potrivit clasificării Atlanta revizuite în 2012, în colecții acute fluide/necrotice sau, după 4 săptămâni de evoluție, în pseudochisturi sau necroze cu perete propriu (Tabelul 6)[20]. Colecțiile simptomatice (durere abdominală persistentă, sațietate precoce, vărsături, scădere ponderală), cele infectate sau care determină complicații (obstrucție biliară, gastrică sau intestinală, tromboză de venă splenică) au indicație de drenaj. Colecțiile peri-cefalopancreatice care au comunicare cu ductul Wirsung pot beneficia de drenaj transpapilar prin ERCP, iar celelalte se drenează transmural, sub ghidaj ecoendoscopic[20]. Se utilizează stenturi de plastic pentru pseudochisturile focale, care au conținut solid <20-30%, iar pentru colecțiile cu necroze se indică stenturi metalice de apoziție luminală (LAMS, *lumen aposing metal-stents*) (Fig. 4). În anumite situații poate fi indicat abordul percutanat pentru drenaj sau tehnici combinate (endoscopic și percutanat).

Prognosticul și monitorizarea bolii

Urmărirea după un episod de PA presupune evaluarea pentru insuficiență pancreatică exocrină (în particular pentru formele severe de PA și PA necrozantă), monitorizarea profilului glicemic (pentru diagnosticarea și tratarea tulburărilor de glicoreglare) și reevaluarea imagistică după rezoluția modificărilor inflamatorii, pentru excluderea unui proces proliferativ drept cauză a puseului de PA, aprecierea unor etiologii rare precum pancreas *divisum* sau pentru diagnosticul diferențial al unei colecții fluide peripancreatice cu o leziune chistică neoplazică pancreatică.

Prognosticul este foarte bun în formele ușoare de PA, însă, în formele moderate și severe, poate fi influențat negativ de prezența necrozelor infectate, ce asociază mortalitate de 15-35%[21].

PANCREATITA CRONICĂ

Definiție

Pancreatita cronică (PC) se caracterizează prin afectarea inflamatorie progresivă și ireversibilă a pancreasului, cu reorganizarea fibroasă a parenchimului pancreatic, care duce la instalarea insuficienței pancreatice exocrine și endocrine[22]. PC poate apărea în evoluția unor episoade recurente de PA și este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a cancerului pancreatic. Durerea abdominală este simptomul cardinal în PC și impactează sever calitatea vieții pacienților.

Date epidemiologice

Incidența raportată pentru PC variază între 4 și 13,4/100 000, în raport cu metodologia folosită pentru diagnostic, dar și cu prevalența factorilor de risc în populație, precum fumatul sau consumul de etanol[23]. Incidența este aproape dublă la bărbați, comparativ cu cea la femei, iar vârsta medie la diagnosticare este 50-60 de ani[24].

Etiologie

Principalii factori de risc pentru PC sunt consumul de alcool și fumatul, precum și factori genetici (mutații ale genelor *PRSS1, SPINK1, CPA1, CFTR*). Alți factori incriminați în etiologia PC sunt hipercalcemia, pancreatita autoimună sau modificările obstructive (precum pancreas *divisum*, oddită sclerozantă). Etiologia PC a fost sistematizată prin formule precum TIGAR-O: toxică/metabolică, idiopatică, genetică, autoimună, PA recurentă și obstructivă, sau MANNHEIM: Factori de risc Multipli (M) – alcool (A), nicotină (N), factori nutriționali (N), factori ereditari (H), factori ductali (E), factori imunologici (I) și alte cauze rare și metabolice (M)[25].

Tabloul clinic

Debutul clinic este adesea în stadii avansate ale PC, când funcția exocrină este sever afectată. Tabloul clinic poate include durere abdominală recurentă, steatoree, scădere ponderală involuntară, precum și semne și simptome sugestive pentru deficitul vitaminelor liposolubile – vitamina K: echimoze; vitamina E: ataxie, neuropatie periferică; vitamina A: vedere nocturnă alterată, xeroftalmie; vitamina D: contracții sau spasme musculare, osteomalacie, osteoporoză[22]. La pacienții cu forme pseudotumorale de pancreatită cronică cu fibroză importantă sau edem (în perioadele de acutizări) în capul pancreasului poate apărea și icterul.

Investigații paraclinice

Investigațiile în PC constau în teste pentru evaluarea modificărilor morfologice pancreatice (parenchimatoase și ductale) și teste de funcționalitate pancreatică. Nivelul seric al amilazei și lipazei poate fi normal sau crescut. La pacienții cu PC asociată consumului de alcool pot exista modificări de

TABELUL 7. Criteriile Rosemont pentru pancreatita cronică

	Criterii majore	**Criterii minore**
Parenchimatoase	A – spoturi hiperecogene ce lasă con de umbră posterior B – lobularitate cu aspect în fagure de miere (*honeycomb*)	Spoturi hiperecogene fără con de umbră posterior
		Lobularitate fără aspect de „fagure de miere" (discontinuă)
		Benzi hiperecogene ≥3 mm
		Chisturi
Ductale	A – litiază în ductul pancreatic principal	Ductul pancreatic principal dilatat ≥3,5 mm în corp
		Dilatații ale ductelor secundare ≥1 mm
		Ductul Wirsung cu pereți hiperecogeni
		Ductul Wirsung cu contur neregulat
Interpretare	Diagnostic pentru PC	1 criteriu major A + ≥3 criterii minore 1 criteriu major A + criteriu major B 2 criterii majore A
	Sugestiv pentru PC	1 criteriu major A + <3 criterii minore 1 criteriu major B + ≥3 criterii minore ≥ 5 criterii minore
	Indeterminat pentru PC	3-4 criterii minore, fără criterii majore doar criteriu major B sau cu <3 criterii minore
	Normal	2 criterii minore, fără criterii majore

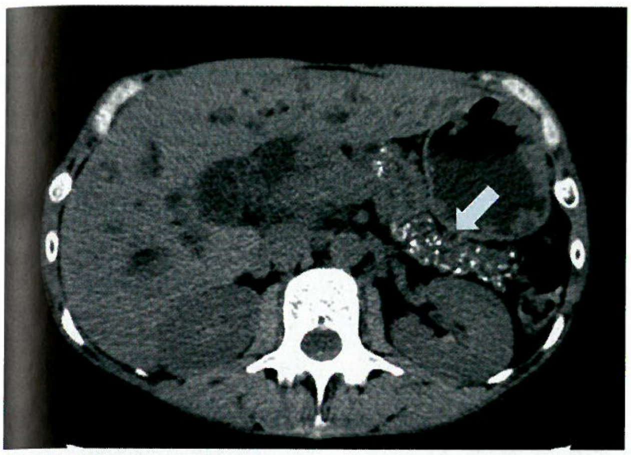


FIGURA 5. Imagine CT, secțiune transversală, ce evidențiază numeroase calcificari corporeo-caudale pancreatice.

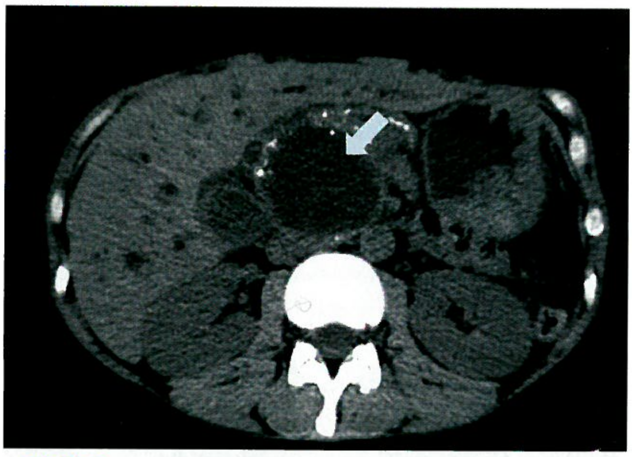


FIGURA 6. Imagine CT, secțiune transversală, ce evidențiază pseudochist pancreatic cefalic.

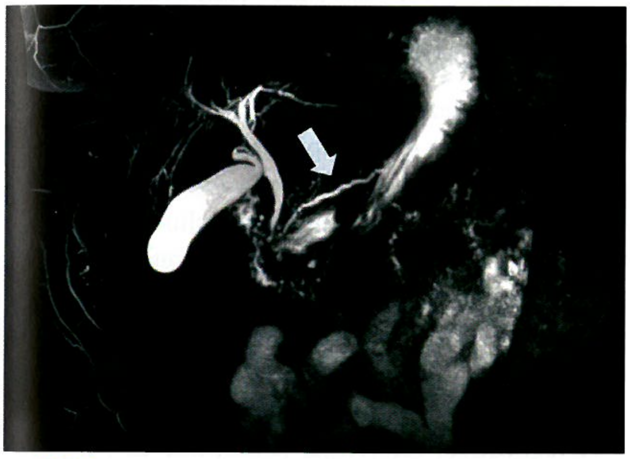


FIGURA 7. Imagine RM, secțiune colangipancreatografică, ce evidențiază ductul Wirsung cu traiect neregulat.

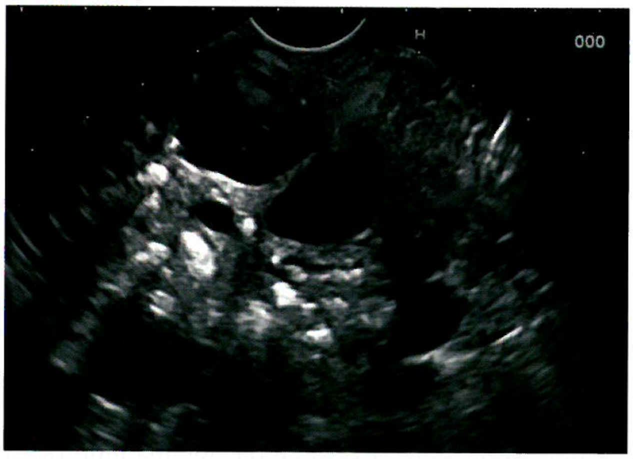


FIGURA 8. Ecoendoscopie liniară ce evidențiază calcificări grosiere la nivel cefalic pancreatic la un pacient cu pancreatită cronică.

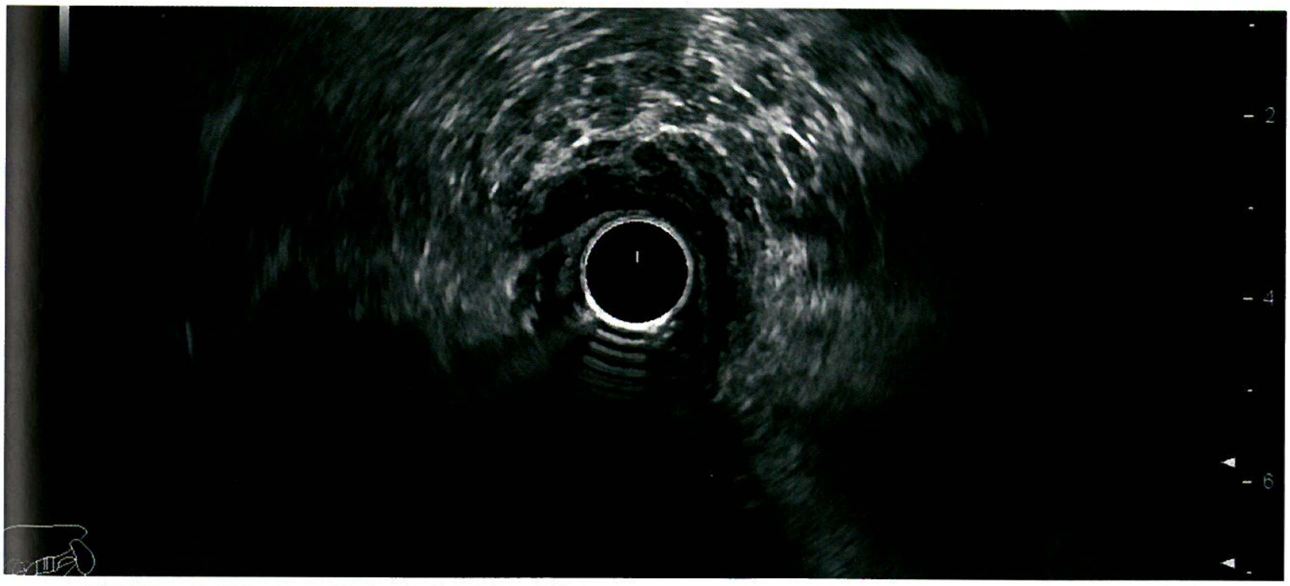


FIGURA 9. Ecoendoscopie radială, sonda poziționată la nivel gastric, evidențiază parenchim pancreatic neomogen prin prezența de benzi hiperecogene ce delimitează lobularitate – criteriu major de pancreatită cronică.

tip macrocitoză eritrocitară sau anemie macrocitară, creșterea gama-glutamil transferazei (GGT).

Pentru aprecierea funcției exocrine pancreatice se folosesc teste indirecte, precum dozarea elastazei pancreatice în materiile fecale (FE-1), a cărei valoare se corelează cu insuficiență pancreatică exocrină. Cu cât valoarea elastazei fecale este mai scăzută, cu atât probabilitatea insuficienței pancreatice este mai mare. Alternativ, se poate utiliza testul respirator cu trigliceride mixte marcate cu carbon, ^{13}C-MTG[26].

Din punct de vedere imagistic, PC se caracterizează prin creșterea densității parenchimului pancreatic, atrofie glandulară, prezența de calcificări, pseudochisturi, litiază intraductală, aspect dilatat și

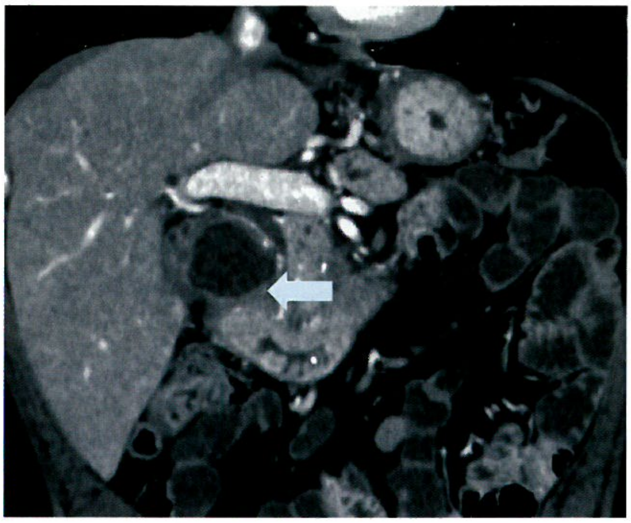


FIGURA 10. Imagine CT, secțiune coronală, evidențiind îngroșare parietală duodenală și prezența de chisturi la nivelul șanțului pancreato-duodenal

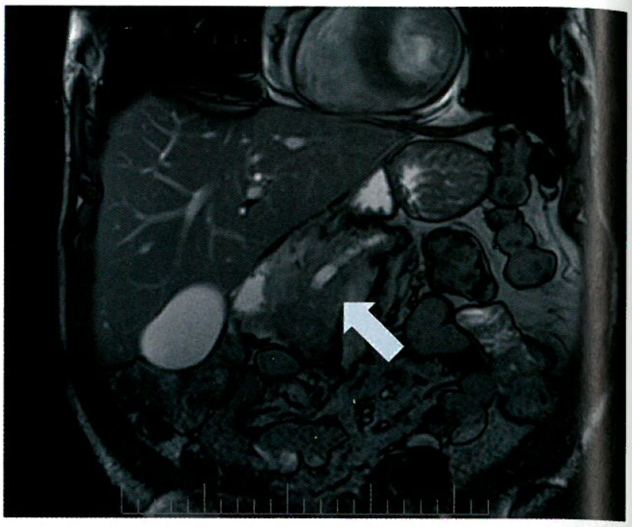


FIGURA 11. IRM abdominală la pacient cunoscut cu pancreatită cronică, care evidențiază regiune cefalică mărită dimensional, ductul Wirsung dilatat amputat brusc la acest nivel.

neregularități ale ductului pancreatic principal și ale ductelor secundare[22] (Fig. 5-9). Uneori, pot fi evidențiate complicații precum stenoză duodenală (în pancreatita cronică pseudotumorală) sau tromboză de venă splenică. Pentru aprecierea modificărilor ductale, rezonanța magnetică cu secvență colangiografică (MRCP) și administrare de secretină (s-MRCP) este superioară tomografiei computerizate. Ecoendoscopia are cea mai bună acuratețe diagnostică pentru pancreatita cronică precoce, putând evidenția modificări subtile atât parenchimatoase, cât și ductale, raportate potrivit criteriilor Rosemont (Tabelul 7)[27]. Ecografia abdominală poate fi utilizată pentru diagnosticarea PC în stadiile avansate de boală.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul PC coroborează datele clinice privind istoricul medical al pacientului, investigațiile imagistice și testele de funcționalitate pancreatică. Din punct de vedere imagistic, prezența calcificărilor parenchimatoase sau intraductale este patognomonică pentru PC.

Clasificarea bolii

În raport cu modificările imagistice, PC este clasificată în[22]:

- calcifiantă – calcificări, fibroză perilobulară și distrucția acinilor.
- obstructivă – obstrucția ductului pancreatic cu dilatare în amonte de stenoză, atrofie glandulară.
- autoimună – în contextul unei boli cu IgG4 (pancreatită autoimună tip 1, histologic leziuni de pancreatită sclerozantă limfoplasmocitară) sau asociat colitei ulcerative (pancreatită autoimună tip 2, histologic leziuni de pancreatită ducto-centrică idiopatică sau leziuni epiteliale granulocitare).
- „pancreatită de șanț“ (*groove pancreatitis*) – caracterizată de inflamație și dilatații chistice la nivelul șanțului dintre duoden și regiunea cefalică pancreatică (Fig. 10).

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se impune în PC pseudotumorală, pentru distingerea maselor inflamatorii de adenocarcinomul pancreatic[28]. Imagistica (CT/RM) cu contrast și ecoendoscopia cu puncție aspirativă/bioptică (FNA/FNB) de la nivelul zonelor suspecte sunt indicate pentru excluderea unui focar de carcinom[29] (Fig. 11). Totodată, prezența chisturilor în PC poate impune diagnosticul diferențial cu o leziune chistică neoplazică.

Tratament

Principiile de tratament în PC cuprind[22,30,31]:

- Controlul durerii – analgezie în trepte, adjuvanți (antidepresive triciclice, inhibitori ai recaptării serotoninei sau noradrenalinei, gabapentinoizi), terapii endoscopice (ERCP pentru PC cu stricturile ductului Wirsung, litiază intraductală, drenaj EUS pentru pseudochisturi, neuroliză de plex celiac ghidată EUS) sau chirurgicale (tehnici de decompresiune pentru cazurile cu hipertensiune intraductală, rezecții pancreatice pentru PC pseudotumorale cefalice sau tehnici mixte, cele mai folosite fiind operația Frey sau Beger).
- Combaterea insuficienței pancreatice exocrine – prin terapie de substituție enzimatică cu preparate de tip microsfere acoperite enteric sau mini-microsfere. Beneficiul tratamentului substitutiv se

apreciază clinic, prin ameliorarea consistenței scaunului, oprirea scăderii în greutate și câștig ponderal, sau paraclinic, prin îmbunătățirea parametrilor nutriționali și a nivelurilor de vitamine liposolubile.

- Tratamentul specific al complicațiilor

Evoluție. Complicații

PC trebuie privită ca un continuum de afectare a pancreasului, cu un spectru larg de severitate a bolii. Sevrajul etanolic și cel tabagic trebuie încurajate, întrucât pot reduce rata de progresie a leziunii pancreatice[32]. Complicațiile PC includ maldigestia și malnutriția, stenoza digestivă înaltă în formele pseudotumorale, durerea recurentă și persistentă, precum și complicații locale de tipul pseudochisturilor, pseudoanevrismelor arteriale sau trombozelor vasculare. Hemoragia digestivă exteriorizată prin hematemeză sau melenă poate apărea ca urmare a efracției varicelor gastrice (la cei care dezvoltă hipertensiune portală segmentară secundară trombozei axului spleno-mezenteric) sau prin erodarea unui vas într-un pseudochist comunicant cu ductul Wirsung. În evoluția pacienților cu PC, frecvent, pot apărea și tulburări de glicoreglare, până la instalarea unui diabet zaharat pancreatogen (tip 3c).

Prognosticul și monitorizarea bolii

Monitorizarea pacienților cu PC presupune urmărirea clinică, supravegherea imagistică a pancreasului pentru riscul dezvoltării cancerului pancreatic, precum și evaluarea pentru deficiențe nutriționale și riscul de osteopenie/osteoporoză.

DE REȚINUT

- Cele mai frecvente etiologii ale PA sunt consumul de alcool și litiaza biliară.
- Diagnosticul PA se stabilește pe baza a două din trei criterii – clinic, biochimic, imagistic.
- Tratamentul PA este de susținere și constă în hidratare precoce ghidată clinic, analgezie și nutriție.
- PC este o boală progresivă fibro-inflamatorie a pancreasului, care alterează sever calitatea vieții pacienților.
- Diagnosticul PC coroborează testele de funcționalitate pancreatică cu investigațiile imagistice.
- Managementul PC include eliminarea factorilor de risc, controlul durerii și substituția enzimatică pancreatică, urmărirea pentru riscul de adenocarcinom pancreatic.

Bibliografie

1. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(3):292–9.
2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2021. *Gastroenterology.* 2022;162(2):621–44.
3. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, et al. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute technicalreview. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1103–39.
4. Miulescu R, Balaban DV, Sandru F, Jinga M. Cutaneous manifestations in pancreatic diseases – a review. *J Clin Med.* 2020;9(8):2611.
5. Sun GH, Yang YS, Liu QS, et al. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: A clinical study. *World J Gastroenterol.* 2006;12(26):4224–7.
6. Theis SR, Khandhar PB. Pseudohyponatremia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553207/
7. Basit H, Ruan GJ, Mukherjee S. Ranson criteria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482345/
8. Basnayake C, Ratnam D. Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr.* 2015;38(4):128–30.
9. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, et al. Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis. *J Biomark.* 2015;2015:519534.
10. Wiederkehr JC, Wiederkehr BA, Wiederkehr HA, Carvalho CA. Nonspecific hyperamylasemia: a case report. *JOP.* 2013;14(1):74–6.
11. Wan J, Ouyang Y, Yu C, et al. Comparison of EUS with MRCP in idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(5):1180-1188.e9.
12. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4):e1–15.

13. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223(3):603–13.
14. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 ;62(1):102–11.
15. Kumar Nayak H, Sameer Makashir M, Panda S. Aggressive or moderate fluid resuscitation in early phase of acute pancreatitis: Time to rethink. *Pancreatology.* 2023;23(3):330–1.
16. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022;387(11):989–1000.
17. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020;39(3):612–31.
18. Cai W, Liu F, Wen Y, et al. Pain management in acute pancreatitis: asystematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:782151.
19. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology.* 2019;19(4):488–99.
20. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, et al. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1994-2007.e3.
21. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017;66(11):2024–32.
22. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–99.
23. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345–54.
24. Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(1):82–90.
25. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol.* 2007;42(2):101–19.
26. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):484–8.
27. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1251–61.
28. Schima W, Böhm G, Rösch CS, et al. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation. *Cancer Imaging.* 2020;20:52.
29. Iglesias-García J, Lindkvist B, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. The role of EUS in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(6):315–21.
30. Park WY, Manickavasagan H, Kumar A. Su1341 Efficacy of celiac plexus block in chronic pancreatitis – a systematic review. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2017;85(5, Supplement):AB341–2.
31. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – updated August 2018. *Endoscopy.* 2019;51(2):179–93.
32. Strum WB. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20(1):37–41.

Capitolul 45
Cancerul de pancreas

Gina Gheorghe, Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu

Definiție

Cancerul pancreatic este una dintre cele mai agresive afecțiuni maligne, povara sa globală dublându-se în ultimii 25 de ani[1]. Prognosticul negativ se datorează, în principal, diagnosticului tardiv, în stadii depășite terapeutic, dar și rezistenței la tratamentele oncologice[2]. Procentajul pacienților diagnosticați într-un stadiu incipient, când tumora este rezecabilă chirurgical, nu depășește 20%[1].

Conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății, tumorile pancreatice se împart, din punct de vedere histologic, în două mari categorii: tumori cu originea la nivelul celulelor epiteliale exocrine (benigne, cu potențial de malignizare sau maligne) și tumori neuroendocrine[3]. De obicei, sintagma *cancer pancreatic* se referă la adenocarcinomul ductal, acesta însumând aproximativ 90-95% din cazuri[1]. Raportat la localizare, 60-70% din adenocarcinoamele ductale se identifică la capul pancreasului, 5-10% la corpul, iar 10-15% la coada acestuia[4].

Date epidemiologice

Conform datelor din literatura de specialitate, în ultimele două decenii, incidența globală a cancerului pancreatic s-a dublat[1]. Astfel, dacă în anul 1990 erau raportate, la nivel mondial, 196 000 de cazuri nou-diagnosticate de cancer pancreatic, în 2017 acest număr a crescut la 441 000 de cazuri[5]. GLOBOCAN a raportat pentru anul 2020, 495 773 cazuri nou-diagnosticate de cancer pancreatic la nivel global, 47,1% dintre acestea înregistrându-se în Asia, 28,3% în Europa, 12,6% în America de Nord, 7,5% în America Latină și Caraibe, iar 3,4% în Africa[6]. Din punct de vedere al ratei de mortalitate, GLOBOCAN 2020 a raportat 466 003 decese secundare cancerului pancreatic la nivel mondial, fiind a șaptea cauză de deces prin cancer[6]. Variabilitatea geografică a mortalității asociate acestei neoplazii urmează îndeaproape distribuția geografică a incidenței. Astfel, 48,1% dintre decese au fost înregistrate în Asia, 28,4% în Europa, 11,4% în America de Nord, 7,7% în America Latină și Caraibe, iar 3,6% în Africa[6]. În România, cancerul pancreatic se află pe locul 10 ca incidență, cu 3 237 de cazuri nou-diagnosticate în 2020, respectiv pe locul 6 în ceea ce privește mortalitatea, cu 3 029 de decese în același an[6]. Riscul de deces asociat cancerului pancreatic crește dramatic cu vârsta[1]. Dacă la grupa de vârstă 35-39 de ani, rata de deces în Statele Unite ale Americii este <2 decese la 100 000 de locuitori, la grupa de vârstă >80 de ani depășește 90 de decese la 100 000 de locuitori[1].

Conform analizei unor modele statistice predictive, în Noua Zeelandă se așteaptă o creștere a ratei de incidență a cancerului pancreatic cu 1,1% pe an, respectiv de la 12,1 cazuri la 100 000 de locuitori în 2010 la 15,1 cazuri la 100 000 de locuitori în 2030 și 18,6 cazuri la 100 000 de locuitori în 2030[7]. În ciuda progreselor înregistrate în ultimii ani în managementul pacienților cu cancer pancreatic, rata de supraviețuire la 5 ani a acestora nu depășește 9% în SUA și Europa[1]. Conform ultimelor date, se estimează că în anul 2030, cancerul pancreatic va deveni a doua cauză de deces prin cancer la nivel mondial[8].

Etiopatogenie

La nivelul pancreasului se pot identifica diferite tipuri de celule epiteliale: celule acinare, ce reprezintă aproximativ 80% din volumul glandei, celule ductale, 10-15%, și celule endocrine, 1-2%[4]. Peste 95% din cancerele pancreatice își au originea în celulele exocrine ale glandei (celulele ductale și acinare), iar 1-2% în celulele endocrine[4]. Tumorile pancreatice non-epiteliale sunt extrem de rare[4].

Oncogeneza pancreatică este rezultatul unei serii complexe de evenimente, ce implică coroborarea efectelor unor mutații genetice intracelulare cu cele ale unui micromediu extracelular inflamator[4]. Ipoteza actuală susține că leziunea pancreatică malignă se dezvoltă treptat, de la o leziune precursoare, denumită neoplazie intraepitelială pancreatică, prin atipie celulară și nucleară progresivă[4]. Această progresie histopatologică este mediată de o serie de factori de risc genetici sau dobândiți[4].

TABELUL 1. Factorii de risc pentru cancerul pancreatic

Factori de risc nemodificabili	Factori de risc modificabili
Mutații genetice ereditare	Fumatul
Vârsta >55 de ani	Consumul de alcool
Sexul masculin	Dieta bogată în grăsimi animale, săracă în fructe și legume
Grupa sangvină non-0	Obezitatea
Etnia: afro-americani și anumite populații indigene	Pancreatita acută/cronică
Microbiomul oral	Infecții: *Helicobacter pylori*, virusurile hepatitice B/C
Microbiomul intestinal	Statusul socio-economic precar
Microbiomul pancreatic	
Diabetul zaharat	

Factorii de risc pentru cancerul pancreatic se împart în două mari categorii: modificabili și nemodificabili (Tabelul 1)[9].

Mutațiile genetice întâlnite la pacienții cu adenocarcinoame ductale pancreatice se împart în trei categorii:

- Activarea unor oncogene, precum *KRAS*.
- Inactivarea unor gene supresoare ale tumorilor, precum *TP53*, inhibitorul kinazei p16/ciclin-dependente 2A (*CDKN2A*) și *SMAD4*.
- Inactivarea unor gene cu rol în repararea acidului dezoxiribonucleic (ADN), precum *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*[8,10].

Majoritatea mutațiilor genetice sunt mutații somatice, dar unele pot fi prezente în linia germinală, conducând la o predispoziție familială pentru dezvoltarea cancerului pancreatic[10]. Aproximativ 10% dintre pacienții cu cancer pancreatic prezintă mutații germinale, precum *BRCA1* și *BRCA2, PALB2, STK11, ATM* (*ataxia telangiectasia mutated gene*), mutații ale genelor cu rol în repararea ADN-ului (*MLH1, MSH2, MSH6*) în sindromul Lynch, mutații ale genelor *PRSS1* și *SPINK1*, care cresc riscul de pancreatită ereditară și cancer pancreatic[9,11].

Antigenele sistemului AB0 sunt glicoproteine exprimate pe eritrocite, dar și pe diferite celule epiteliale, inclusiv uroteliul și mucoasa gastrointestinală[12]. Antigenele fenotipice A și B sunt carbohidrați terminali sintetizați prin adăugarea de monozaharide, reacție catalizată de o serie de glicoziltransferaze specifice[12]. Fenotipul 0 se caracterizează prin deficit de glicoziltransferaze A și B[12]. Un studiu care a urmărit 1,6 milioane de subiecți a raportat asocierea grupei sangvine non-0 cu creșterea riscului de cancer pancreatic, cancer mamar și cancere ale tractului digestiv superior[13]. Prin urmare, datele recente pot sugera rolul unor glicoziltransferaze specifice în carcinogeneză[12].

Studii recente susțin relația directă dintre microbiomul oral și cancerul pancreatic[9]. De exemplu, la pacienții cu această afecțiune malignă, comparativ cu subiecții sănătoși, s-au descoperit niveluri mai scăzute ale unor biomarkeri bacterieni precum *Neisseria elongate* și *Streptococcus mitis*[14]. Un alt studiu a raportat asocierea *Porphyromonas gingivalis* și *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cu un risc crescut de cancer pancreatic, iar genul *Leptotrichia* cu un risc scăzut[15].

În prezent, sunt cunoscute efectele complexe ale microbiomului intestinal în dezvoltarea și progresia unor afecțiuni multiple. La pacienții cu cancer pancreatic s-a identificat scăderea semnificativă a diversității microbiene intestinale, dar și un profil microbian particular, prin scăderea diversității alfa[16]. În plus, la acești pacienți s-a identificat creșterea bacteriilor producătoare de lipopolizaharide (LPZ) și scăderea probioticelor și a bacteriilor producătoare de butirat[16]. LPZ ar putea juca un rol proinflamator și prooncogen, prin activarea căii de semnalizare mediate de factorul nuclear kappa B (NF-κB), cu producerea de citokine proinflamatorii precum factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), interleukinele 6 (IL-6) și 1 (IL-1)[9].

În țesutul pancreatic se pot identifica o serie de taxoni bacterieni, inclusiv cei întâlniți la nivelul cavității bucale, ceea ce sugerează că pancreasul nu este un organ steril[16]. Un studiu recent a raportat o diferență în ceea ce privește profilul ADN bacterian identificat în pancreas și duoden la pacienții cu cancer pancreatic, versus pacienții fără această afecțiune malignă[16]. Astfel, la pacienții cu cancer pancreatic s-au identificat niveluri mai mici de bacterii aparținând genului *Lactobacillus* și mai mari de bacterii apaținând speciei *Fusobacterium*[16]. Profilul ADN bacterian din pancreas a fost similar cu cel din duoden, la același individ, indiferent de prezența sau absența bolii maligne. Acest lucru poate sugera migrarea germenilor din intestin în pancreas[16]. De asemenea, s-a demonstrat că speciile *Enterococcus* și *Enterobacter* pot supraviețui în sucul pancreatic și bilă, precum și că *Enterococcus faecalis* are un rol în progresia pancreatitei cronice și dezvoltarea cancerului pancreatic[17]. Un alt studiu a subliniat potențialul bacteriilor care alcătuiesc microbiomul pancreatic în medierea rezistenței la chimioterapie[18].

Pacienții diagnosticați recent cu diabet zaharat au un risc de 7 ori mai mare de a dezvolta cancer pancreatic, comparativ cu populația generală[9]. În prezent, se consideră că există o „dublă cauzalitate" între diabetul zaharat și adenocarcinomul ductal pancreatic. Astfel, pe de o parte, diabetul zaharat de lungă durată este un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului pancreatic, iar, pe de altă parte, cancerul pancreatic poate fi cauza dezvoltării diabetului zaharat[9].

Tabloul clinic

Din punct de vedere clinic, cancerul pancreatic se caracterizează prin simptomatologie nespecifică, apărută de obicei tardiv în cursul evoluției bolii, cu întârzieri secundare în diagnosticare și cu prognostic prost. Prezentarea inițială a pacienților cu cancer pancreatic variază în funcție de localizarea tumorii. Astfel, pacienții cu tumori localizate la nivelul capului pancreasului dezvoltă simptome mai precoce în cursul evoluției bolii, în timp ce pacienții cu tumori localizate la nivelul cozii sau al corpului pancreasului dezvoltă simptome, de obicei, când boala este extinsă local sau la distanță[19].

Cele mai frecvente semne și simptome de prezentare ale pacienților cu cancer pancreatic sunt durerea abdominală, icterul și scăderea ponderală[19]. De asemenea, aceștia mai pot prezenta astenie fizică, greață, vărsături, prurit, diaree cu steatoree sau tromboflebite[19]. Examenul clinic poate pune în evidență, pe lângă icter, cașexie, hepatomegalie, masă tumorală palpabilă abdominal, semnul Courvoisier pozitiv sau ascită[19].

Durerea este unul dintre simptomele majore ale pacienților cu cancer pancreatic. Aceasta este determinată, în principal, de invazia tumorală a plexului celiac[4]. Durerea este localizată, de obicei, la nivelul etajului abdominal superior și are intensitate scăzută. În boala avansată, intensitatea durerii crește, aceasta putând iradia posterior. De asemenea, durerea poate fi accentuată postprandial, ceea ce conduce la reducerea aportului alimentar și la scădere ponderală secundară[4]. Rareori, durerea poate avea caracter acut, explicând un episod de pancreatită acută, produs prin ocluzia tumorală a ductului pancreatic principal[19]. Pacienții cu obstrucție concomitentă a ductului pancreatic pot dezvolta insuficiență pancreatică exocrină, cu steatoree și malabsorbție[4].

Icterul este secundar, de obicei, obstrucției căii biliare principale de către o formațiune tumorală cefalopancreatică[19]. Acești pacienți pot asocia prurit, urină hipercromă și scaun acolic. Icterul asociat tumorilor de coadă sau corp de pancreas are debut mai tardiv în cursul evoluției bolii, fiind secundar unor metastaze hepatice[19].

Tromboflebita superficială inexplicabilă, care poate avea caracter migrator (semnul Trousseau), este rareori prezentă și reflectă starea de hipercoagulabilitate asociată cancerului pancreatic[19]. Incidența evenimentelor trombotice (arteriale sau venoase) crește în cazul bolii avansate[19]. Complicațiile tromboembolice sunt mai frecvente la pacienții cu tumori localizate la nivelul cozii sau corpului pancreasului[19].

Diabetul zaharat și intoleranța la glucoză sunt prezente la aproximativ 85% dintre pacienții cu cancer pancreatic[4]. În 55-85% din cazuri, aceste afecțiuni sunt diagnosticate cu aproximativ 2 ani anterior identificării afecțiunii maligne[4].

Investigații paraclinice

Evaluarea paraclinică inițială a unui pacient cu suspiciune de cancer pancreatic include evaluările serologică și imagistică, diagnosticul de certitudine stabilindu-se prin examen histopatologic.

Evaluarea serologică inițială presupune determinarea valorilor serice ale transaminazelor, bilirubinei totale, bilirubinei directe, fosfatazei alcaline, gama-glutamiltranspeptidazei (GGT), glicemiei, amilazei, lipazei, hemogramei și markerilor inflamatori[19]. Se pot identifica, astfel, sindrom de colestază la pacienții cu tumori cefalopancreatice, hiperglicemie la cei cu diabet zaharat sau cu intoleranță la glucoză, hiperamilazemie și hiperlipazemie la cei cu pancreatită acută. Studii recente sugerează relația direct proporțională dintre valorile hemoglobinei glicozilate și riscul de cancer pancreatic[20].

În prezent, singurul biomarker tumoral utilizat în mod curent în managementul acestor pacienți este antigenul carbohidrat 19-9 (CA 19-9). Acesta are însă mai mult un rol prognostic decât diagnostic, fiind util în monitorizarea răspunsului la tratament și a recurenței bolii[2]. Sensibilitatea CA 19-9 pentru diagnosticul cancerului pancreatic variază între 57 și 92%, iar specificitatea între 69 și 92%, fiind strâns legate de dimensiunea tumorii[2,19]. De asemenea, valori crescute ale acestui biomarker se pot întâlni și în alte tipuri de cancere sau afecțiuni pancreatico-biliare benigne[19]. Deși utilizarea izolată a CA 19-9 nu are o sensibilitate adecvată pentru detectarea precoce a cancerului pancreatic, evaluarea sa împreună cu alți biomarkeri poate oferi beneficii suplimentare[21]. În ultimii ani, cercetările s-au concentrat pe diagnosticul molecular, ca metodă promițătoare de diagnostic precoce, care permite ameliorarea prognosticului acestor pacienți. Studiile recente au demonstrat utilitatea analizei proteomice și genomice din sângele periferic, din probe de țesut pancreatic sau din sucul pancreatic în diagnosticul precoce al acestei malignități[2].

Evaluarea imagistică

Ecografia abdominală este investigația imagistică de primă intenție la pacienții care se prezintă cu icter, durere abdominală și scădere ponderală. Aceasta este ușor accesibilă, are costuri reduse, sensibilitate crescută în identificarea dilatațiilor de căi biliare intra- sau extrahepatice și în stabilirea sediului obstrucției[19]. În ceea ce privește identificarea masei tumorale pancreatice, sensibilitatea ecografiei abdominale variază în funcție de localizarea și dimensiunea tumorii, dar și de experiența examinatorului[19]. Astfel, pentru tumorile cefalopancreatice cu dimensiune >3 cm, sensibilitatea acestei investigații imagistice poate ajunge până la 95%, scăzând semnificativ pentru tumorile cu dimensiuni mai mici și pentru cele localizate la nivel caudal[19]. Tumorile pancreatice sunt descrise ecografic ca formațiuni hipoecogene focale, hipovasculare la examinarea Doppler, cu margini neregulate. Dilatarea căii biliare principale poate sugerea, de asemenea, prezența unei tumori cefalopancreatice[19].

O altă metodă imagistică promițătoare este ***ecografia abdominală cu substanță de contrast*** (*contrast-enganced ultrasound*, CEUS). Aceasta utilizează substanțe de contrast ce amplifică semnalele cu ultrasunete, permițând ameliorarea calității imaginii[22]. Comportamentul tumorii în trei faze vasculare (arterială, parenchimatoasă, venoasă) contribuie la diferențierea între caracterul benign, respectiv malign, al leziunii. Comparativ cu evaluarea prin tomografie computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică, CEUS are avantaje prin costul mai scăzut, sensibilitatea și specificitatea similare, toxicitatea renală limitată, lipsa radiațiilor ionizante și timpul de înjumătățire scurt[22]. Sunt necesare, însă, studii viitoare pentru implementarea clinică în managementul pacienților cu cancer pancreatic[22].

Tomografia computerizată (CT) cu substanță de contrast permite identificarea formațiunii tumorale pancreatice, dar și stadializarea bolii și, secundar, stabilirea caracterului de rezecabilitate chirurgicală. Sensibilitatea CT în cancerul pancreatic variază în funcție de dimensiunea formațiunii tumorale. Astfel, pentru tumorile >2 cm, sensibilitatea poate ajunge până la 100%, în timp ce pentru tumorile ≤2 cm nu depășește 77%[23]. În ceea ce privește detectarea invaziei vasculare, examinarea CT a demonstrat o sensibilitate de 55-97% și o specificitate de 91-100%[4]. De asemenea, această investigație permite detectarea extensiei la distanță a bolii. Adenocarcinomul ductal pancreatic metastazează cel mai frecvent la nivelul ficatului (90%), ganglionilor limfatici (25%), plămânilor (25%), peritoneului (20%) și al oaselor (10-15%)[22].

Tomografia computerizată cu emisie de pozitroni (PET-CT) este o metodă imagistică ce furnizează mai degrabă date metabolice, semicantitative, decât morfologice. Aceasta folosește fluoro-dezoxiglucoza ca trasor radioactiv și se bazează pe faptul că la nivelul celulelor tumorale există o absorbție mai mare a glucozei marcate radioactiv, comparativ cu parenchimul normal[4,23]. Cu toate acestea, modificări similare pot apărea în caz de leziuni inflamatorii sau infecțioase, ceea ce poate conduce la erori de diagnostic[23]. În prezent, PET-CT nu este utilizat uzual în diagnosticul și stadializarea cancerului pancreatic[23]. Poate fi însă util în evaluarea răspunsului tumoral la chimioterapia neoadjuvantă și în stabilirea ulterioară a managementului terapeutic[4].

Rezonanța magnetică cu secvență colangiografică (colangio-RM). Examinarea RM oferă un contrast mai mare pentru țesuturile moi comparativ cu examinarea CT, ceea ce duce la o sensibilitate mai mare în detectarea leziunilor care nu deformează conturul[4]. Spre deosebire de CT, IRM nu implică radiații ionizante și utilizează o substanță de contrast pe bază de gadoliniu (fără iod), cu toxicitate renală limitată[4]. Tumorile pancreatice sunt descrise, de obicei, ca mase imprecis delimitate, cu intensitate variabilă[4]. Examinarea RM oferă o evaluare mai bună a leziunilor izoatenuante la examinarea CT, a formațiunilor tumorale de mici dimensiuni și a infiltrărilor focale în parenchimul pancreatic[4]. De asemenea, are o precizie mai mare în definirea anatomiei arborelui biliar și a canalului pancreatic[19]. Colangio-RM permite obținerea unor imagini comparabile cu cele obținute în timpul ***colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (ERCP).*** Spre deosebire de ERCP, colangio-RM este noninvazivă și nu necesită injectarea de substanță de contrast în arborele pancreatico-biliar, evitându-se astfel unele complicații. Însă, la pacienții care necesită recoltare de biopsii sau intervenții terapeutice endoscopice, se recomandă ERCP[4].

Ecoendoscopia (endoscopic ultrasound EUS) joacă un rol major în evaluarea formațiunilor tumorale pancreatice, permițând, în același timp, recoltarea de probe tisulare și stabilirea diagnosticului de certitudine prin examen histopatologic[26]. EUS are sensibilitate și specificitate mai mari comparativ cu examinarea CT în detectarea tumorilor pancreatice, în special a celor cu dimensiuni mici (0,5-2 cm)[26]. Astfel, sensibilitatea evaluării EUS variază între 92 și 100%, specificitatea între 89 și 100%, iar acuratețea între 86 și 99%[26]. Principalul avantaj al utilizării ecoendoscopiei în managementul pacienților cu cancer pancreatic este reprezentat de posibilitatea obținerii unor probe tisulare prin puncție aspirativă cu ac fin (*EUS-guided fine needle aspiration*, EUS-FNA) sau biopsie cu ac fin (*EUS-guided fine needle biopsy*, EUS-FNB), atât din formațiunea tumorală pancreatică, cât și din metastaze hepatice sau ganglioni limfatici. În acest mod, EUS facilitează stabilirea diagnosticului histopatologic, dar și stadializarea bolii[26].

În plus, EUS poate fi utilizată ca mijloc terapeutic, permițând efectuarea unor manevre precum ablația cu radiofrecvență sau cu microunde a formațiunii tumorale, drenajul biliar ghidat EUS, gastrojejunostoma ghidată EUS sau neuroliza plexului celiac[26].

Examenul histopatologic este singura metodă prin care se poate stabili diagnosticul de certitudine la pacienții cu cancer pancreatic. Metodele prin care se pot obține probele tisulare sunt EUS-FNA, EUS-FNB, prelevarea de celule prin brosaj în timpul ERCP, biopsia percutanată ghidată CT sau ecografic și biopsia pe cale laparoscopică[19]. În prezent, cele mai utilizate sunt EUS-FNA și EUS-FNB, datorită ratelor reduse de complicații și profilului crescut de siguranță[26]. De exemplu, EUS-FNA s-a asociat cu un risc de pancreatită acută de 0,3-0,9%, semnificativ mai mic comparativ cu brosajul bioptic din timpul ERCP (0-21,5%) sau biopsiile percutanate (4%)[26]. Pe de altă parte, riscul de însămânțare peritoneală malignă prin efectuarea EUS-FNA este foarte scăzut (2,2%), comparativ cu biopsia percutanată (16,3%)[26].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe coroborarea datelor clinice cu cele paraclinice. În aproximativ 90% din cazuri, tumorile pancreatice sunt adenocarcinoame ductale[1]. În aceste situații, examenul microscopic pune în evidență celulele glandulare tumorale adesea bine sau moderat diferențiate, înglobate într-o stromă desmoplazică, formată din celule stromale, celule inflamatoare și proteine ale matricei extracelulare, care contribuie la comportamentul biologic agresiv al acestui neoplasm[8]. Examenul imunohistochimic poate aduce informații suplimentare, adenocarcinomul ductal pancreatic exprimând de obicei citokeratine precum CK7, CK18, CK19 și, uneori, CK20[8].

Datorită incidenței în creștere și prognosticului negativ al cancerului pancreatic, cercetările ultimilor ani s-au concentrat pe metodele de diagnostic precoce al acestei afecțiuni maligne. Neoplazia intraepitelială pancreatică (*pancreatic intraepithelial neoplasm*, PanIN) este o formă preinvazivă, cu potențial de transformare în adenocarcinom[26]. Conform datelor din literatura de specialitate, leziunile PanIN 1 precoce au un risc de evoluție către adenocarcinom de 1,3% la femei, respectiv 1,5% la bărbați, pe parcursul vieții. În cazul leziunilor mai avansate, PanIN 3, durata medie de evoluție către adenocarcinom este de aproximativ 12 ani[26]. În prezent, lipsa unor teste optime de screening, precum și a unor metode de diagnostic care să permită identificarea leziunilor PanIN face ca detectarea precoce a cancerului pancreatic să fie o provocare. Prevalența scăzută a acestei afecțiuni face ca aplicarea unor strategii de screening în populația generală să nu fie fezabilă din punctul de vedere al raportului cost-eficiență. Ghidul Societății Americane de Gastroenterologie din 2022 recomandă însă screeningul la populațiile cu risc crescut de cancer pancreatic, respectiv pacienții cu cancer pancreatic familial sau cei cu anumite mutații germinale, precum BRCA1 sau BRCA2[26]. Instrumentele de screening pentru aceste grupe populaționale sunt ecoendoscopia și IRM, promițătoare fiind însă și metodele de diagnostic molecular[26]. Vârsta de inițiere a programului de screening variază între 35 și 50 de ani, în funcție de profilul genetic al pacientului[26].

TABELUL 2. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății a tumorilor pancreatice[3,4]

Tumori epiteliale benigne	• Chistadenom seros • Chistadenom mucinos • Adenom mucinos papilar intraductal • Teratom chistic matur
Tumori epiteliale borderline	• Tumoră chistică mucinoasă cu displazie moderată • Tumoră mucinoasă papilară intraductală cu displazie moderată • Tumoră pseudopapilară solidă
Tumori epiteliale maligne	• Adenocarcinom ductal • Tumoră cu celule gigante osteoclast-*like* • Chistadenocarcinom seros • Chistadenocarcinom mucinos (noninvaziv sau invaziv) • Carcinom mucinos papilar intraductal (noninvaziv sau invaziv) • Carcinom cu celule acinare • Pancreatoblastom • Carcinom solid pseudopapilar • Carcinoame diverse
Tumori pancreatice neuroendocrine	• Tumoră pancreatică neuroendocrină nonfuncțională • Tumoră pancreatică neuroendocrină oncocitară • Tumoră pancreatică neuroendocrină pleomorfă • Tumoră pancreatică neuroendocrină cu celule clare • Tumoră pancreatică neuroendocrină chistică • Tumoră pancreatică neuroendocrină funcțională • Insulinom • Gastrinom • VIP-om • Glucagonom • Somatostatinom • Tumoră secretantă de hormon adrenocorticotrop (ACTH) • Carcinom neuroendocrin • Tumoră mixtă neuroendocrină-non-neuroendocrină (MINEN)

Clasificarea bolii

Este prezentată în Tabelul 2.

Diagnosticul diferențial

Tabloul clinic al pacientului cu cancer pancreatic este foarte nespecific, ceea ce atrage după sine un număr mare de afecțiuni ce pot intra în diagnosticul diferențial al acestei malignități: pancreatită acută, pancreatită cronică, colecistită, colangită, chist coledocian, colangiocarcinom, ulcer peptic, cancer gastric, ampulom vaterian etc.[19,27].

Diagnosticul diferențial al unei formațiuni tumorale pancreatice identificate imagistic include tumora primară pancreatică exocrină, tumora pancreatică neuroendocrină, limfomul (rar), metastaza pancreatică, splina accesorie intrapancreatică, pancreatita focală sau pancreatita autoimună[19]. Metastazarea la nivel pancreatic este rară, cele mai frecvente situsuri primare pentru aceasta fiind carcinomul renal și melanomul[19].

Tratament

Stadializarea cancerului pancreatic se bazeză pe sistemul TNM elaborat de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Tabelul 3)[4].

În prezent, singura metodă de tratament cu potențial curativ pentru pacienții cu cancer pancreatic este rezecția chirurgicală[28]. Asocierea chimioterapiei adjuvante sau chimio-radioterapiei neoadjuvante a demonstrat beneficii în ameliorarea supraviețuirii acestor pacienți[28]. Ghidul elaborat de *National Comprehensive Cancer Network* (NCNN) definește caracterul de rezecabilitate al unei tumori pancreatice prin următoarele elemente:

- *Tumoră rezecabilă:*
  - Tumora fără invazie arterială (artera mezenterică superioară - AMS, trunchiul celiac - TC, artera hepatică comună - AHC).
  - Tumoră fără contact/contact ≤180° cu vena portă (VP) sau vena mezenterică superioară (VMS), fără modificarea conturului vascular.
- *Tumoră cu rezecabilitate borderline*
  - Tumoră care invadează AH, fără a invada însă bifurcația TC, permițând reconstrucția vasculară.
  - Tumoră ce prezintă contact cu AMS sau TC ≤180°.
  - Tumoră de corp/coadă de pancreas care prezintă contact cu TC >180°, fără afectarea aortei sau arterei gastroduodenale.
  - Tumoră ce prezintă contact cu VMS sau VP >180° sau contact cu vena cavă inferioară.

TABELUL 3. Sistemul TNM de stadializare a cancerului pancreatic

Tumora (T)
TX – Tumora primară nu poate fi evaluată
T0 – Fără evidență a tumorii primare
Tis – Carcinom *in situ*
T1 – Tumoră limitată la nivelul pancreasului, cu dimensiune ≤2 cm
T2 – Tumoră limitată la nivelul pancreasului, cu dimensiune >2 cm
T3 – Tumora are extensie dincolo de pancreas, dar nu invadează trunchiul celiac, artera mezenterică superioară sau artera hepatică comună
T4 – Tumora invadează trunchiul celiac, artera mezenterică superioară sau artera hepatică comună, indiferent de dimensiune

Ganglionii limfatici regionali (N)
Nx – Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0 – Fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali
N1 – Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali

Metastaze la distanță (M)
Mx – Metastazele la distanță nu pot fi evaluate
M0 – Fără metastaze la distanță
M1 – Metastaze la distanță

Stadiile TNM
Stadiul 0 – Tis N0 M0
Stadiul IA – T1 N0 M0
Stadiul IB – T2 N0 M0
Stadiul IIA – T3 N0 M0
Stadiul II B – T1-3 N1 M0
Stadiul III – T4 N1 M0
Stadiul IV – orice T orice N M1

- *Tumoră nerezecabilă*
  - Prezența metastazelor la distanță.
  - Tumoră ce prezintă contact cu AMS sau TC >180°.
  - Tumoră cefalopancreatică ce prezintă contact cu prima ramură jejunală a AMS.
  - Tumoră de corp/coadă de pancreas ce prezintă contact cu TC și aorta.
  - Tumoră ce invadează/obstruează (prin invazie tumorală sau trombus) VMS sau VP[29].

Alegerea strategiei terapeutice depinde de stadiul bolii, dar și de statusul de performanță al pacientului. Recomandările ghidului Societății Europene de Oncologie (*European Society For Medical Oncology*, ESMO) privind tratamentul pacienților cu cancer pancreatic, sunt prezentate în Fig. 1[29].

În funcție de localizarea anatomică a tumorii pancreatice, opțiunile chirurgicale pot fi: duodenopancreatectomia cefalică (procedura Whipple), pancreatectomia distală sau pancreatectomia totală[28]. Cele mai frecvente forme de prezentare ale pacienților cu boală diseminată la distanță sunt reprezentate de ascita malignă, metastazele hepatice sau metastazele ganglionare periaortice, acestea fiind și contraindicații absolute pentru rezecția chirurgicală[4]. Extensia limitată la axul venos porto-mezenteric

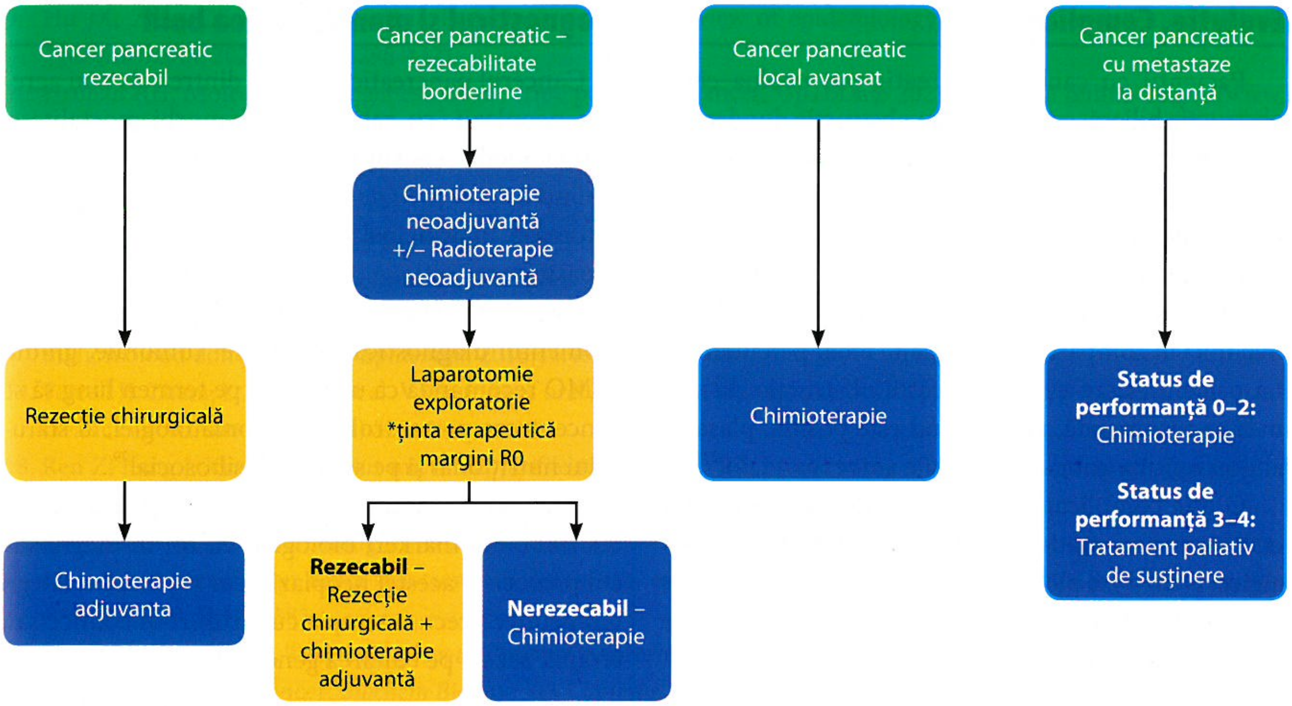

Cancer pancreatic rezecabil
Cancer pancreatic – rezecabilitate borderline
Cancer pancreatic local avansat
Cancer pancreatic cu metastaze la distanță
Chimioterapie neoadjuvantă +/- Radioterapie neoadjuvantă
Rezecție chirurgicală
Laparotomie exploratorie *ținta terapeutică margini R0
Chimioterapie
Status de performanță 0-2: Chimioterapie
Status de performanță 3-4: Tratament paliativ de susținere
Chimioterapie adjuvanta
Rezecabil – Rezecție chirurgicală + chimioterapie adjuvantă
Nerezecabil – Chimioterapie

FIGURA 1. Recomandările ghidului ESMO privind tratamentul pacienților cu cancer pancreatic în funcție de stadiul bolii.

reprezintă o contraindicație relativă, deoarece există posibilitatea de rezecție și reconstrucție vasculară[4]. Tratamentul chirurgical cu viză curativă urmărește obținerea unor margini de rezecție R0 (fără invazie tumorală), acestea asociindu-se cu ameliorarea semnificativă a ratelor de supraviețuire comparativ cu marginile de rezecție R1[28].

O proporție semnificativă de pacienți cu cancer pancreatic se prezintă cu sindrom icteric. Datele din literatura de specialitate au raportat o legătură direct proporțională între prezența icterului obstructiv și creșterea ratei de complicații trombotice/hemoragice și infecțioase perioperatorii[28]. Aceasta sugerează beneficii ale drenajului biliar (percutanat/ERCP) anterior intervenției chirurgicale[28].

Chimioterapia adjuvantă

În prezent, doar 15-20% dintre pacienții cu cancer pancreatic sunt candidați la rezecția chirurgicală[4]. Chiar și în aceste cazuri, rata de supraviețuire la 5 ani variază între 10 și 30%[4]. Utilizarea chimioterapiei adjuvante a fost susținută de studiul CONKO-001, care a demonstrat ameliorarea ratelor de supraviețuire la 5 ani (20,7% vs 10,4%) și, respectiv la 10 ani (12,2% vs 7,7%), prin utilizarea chimioterapiei adjuvante cu gemcitabină, comparativ cu intervenția chirurgicală solitară[30].

Standardul actual de îngrijire este ghidat de statusul clinic de performanță al pacientului. Astfel, la pacienții cu tumori localizate la nivelul capului sau cozii pancreasului și status de performanță bun, se recomandă regimul FOLFIRINOX modificat (fluorouracil, leucovorină, irinotecan, oxaliplatină), în timp ce la pacienții cu status de performanță mai slab se recomandă dubla terapie cu gemcitabină și capecitabină, iar la cei tarați, monoterapia cu gemcitabină[28,29].

Chimio-radioterapia neoadjuvantă

Deși s-au demonstrat beneficii ale chimioterapiei adjuvante asupra ratelor de supraviețuire, un procentaj semnificativ de pacienți, respectiv 71-76% dezvoltă recidivă tumorală în decurs de doi ani de la intervenția chirurgicală[28]. Avantajul teoretic al terapiei neoadjuvante constă în eliminarea micrometastazelor și reducerea dimensiunii tumorale, ambii factori conducând la scăderea ratelor de recidivă tumorală[28]. Cu toate acestea, pacienții care primesc tratament neoadjuvant pot dezvolta complicații, care pot întârzia intervenția chirurgicală. De asemenea, este posibil ca unii pacienți să nu răspundă la tratamentul neoadjuvant, iar tumora, anterior rezecabilă, să se încadreze în criteriile de nerezecabilitate[28]. Mai mult, chimio-radioterapia neoadjuvantă conduce la apariția unor modificări fibroase la nivelul pancreasului, care pot crește rata de complicații asociate intervenției chirurgicale[28]. În concluzie, utilizarea tratamentului neoadjuvant este deocamdată controversată.

Chimioterapia paliativă

Managementul cancerului pancreatic cu metastaze la distanță implică terapie simptomatică, managementul icterului și chimioterapie paliativă, regimul preferat fiind mFOLFIRINOX[29].

Evoluție. Complicații

Pacienții cu cancer pancreatic pot evolua către obstrucție biliară, cu icter și/sau obstrucție duodenală. În cazul obstrucției biliare secundare compresiunii/invaziei tumorale, ghidul ESMO recomandă inserția pe cale endoscopică a unui stent biliar metalic[29]. Metoda endoscopică a dovedit eficiență similară cu hepatojejunostomia chirurgicală și rate de complicații mai mici în comparație cu drenajul biliar percutanat[29]. La pacienții care evoluează către obstrucție duodenală se recomandă, atunci când este posibil, plasarea endoscopică a unui stent metalic autoexpandabil[29].

O altă complicație, greu de gestionat la pacienții cu cancer pancreatic, este durerea refractară la antialgice. Neuroliza plexului celiac, ghidată ecoendoscopic, poate reduce necesarul de opioide și efectele secundare ale acestora[29].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Cancerul pancreatic este una dintre cele mai agresive neoplazii, cu rate mari de morbi-mortalitate, durata medie de supraviețuire a acestor pacienții variind între 6 și 40 de luni[28]. Prognosticul negativ se datorează, în principal, diagnosticului tardiv, în stadii depășite terapeutic.

Având în vedere prognosticul prost al bolii în momentul diagnosticării recidivei tumorale, ghidul ESMO recomandă ca urmărirea pe termen lung să se concentreze pe controlul simptomatologiei, al statusului nutrițional și pe suportul psihosocial[29].

Cercetările actuale se concentrează pe identificarea unor noi markeri biologici, cu rol în diagnosticul precoce al acestei neoplazii, dar și pe noi strategii terapeutice precum terapia cu virusuri oncolitice sau terapia bazată pe editarea genetică[29].

DE REȚINUT

- Cancerul pancreatic este una dintre cele mai agresive afecțiuni maligne, povara sa globală dublându-se în ultimii 25 de ani.
- Prognosticul negativ se datorează, în principal, diagnosticului tardiv, în stadii depășite terapeutic, dar și rezistenței la tratamentele oncologice.
- De obicei, sintagma *cancer pancreatic* se referă la adenocarcinomul ductal, acesta însumând aproximativ 90-95% din cazuri.
- Evaluarea paraclinică inițială a unui pacient cu suspiciune de cancer pancreatic include evaluarea serologică și evaluarea imagistică, diagnosticul de certitudine stabilindu-se prin examen histopatologic.
- EUS joacă un rol major în evaluarea formațiunilor tumorale pancreatice, permițând, în același timp, recoltarea de probe tisulare și stabilirea diagnosticului de certitudine prin examen histopatologic.
- Singurul tratament cu potențial curativ rămâne tratamentul chirurgical.
- Cercetările actuale se concentrează pe identificarea unor noi markeri biologici cu rol în diagnosticul precoce al acestei neoplazii, dar și pe noi strategii terapeutice.

Bibliografie

1. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2021;18:493-502.
2. Gheorghe G, Bungau S, Ilie M, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: the key for survival. *Diagnostics.* 2020;10(11):869.
3. Gonzalez RS. WHO classification. Pathology Outlines.com. Accesibil online: https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreaswho.html.
4. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. 11th ed. Elsevier. 2021; 60:947-964.
5. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:934–947.
6. GLOBOCAN 2020. Accesibil online: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf.
7. Cho J, Petrov MS. Pancreatitis, Pancreatic Cancer, and Their Metabolic Sequelae: Projected Burden to 2050. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11:e00251.
8. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:50.

9. Hu JX, Zhao CF, Chen WB, et al. Pancreatic cancer: a review of epidemiology, trend and risk factors. *World J Gastroenterol.* 2021;27(27):4298-4321
10. Hruban RH. Molecular pathogenesis of exocrine pancreatic cancer. UpToDate 2023. Accesibil online: https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-exocrine-pancreatic-cancer
11. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med.* 2015;17(7):569-77.
12. Ben Q, Wang K, Yuan Y, Li Z. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study. *Int J Cancer.* 2011;128:1179–1186.
13. Vasan SK, Hwang J, Rostgaard K, et al. ABO blood group and risk of cancer: A register-based cohort study of 1.6 million blood donors. *Cancer Epidemiol.* 2016;44:40–43.
14. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012;61(4):582–588.
15. Ren Z, Jiang J, Xie H, et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China. *Oncotarget.* 2017;8(56):95176–95191.
16. Del Castillo E, Meier R, Chung M, et al. The microbiomes of pancreatic and duodenum tissue overlap and are highly subject specific but differ between pancreatic cancer and noncancer subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(2):370–383.
17. Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, et al. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;506(4):962–969.
18. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science.* 2017;357(6356):1156–1160.
19. Fernandez-del Castillo C. Clinical manifestations, diagnosis and staging of exocrine pancreatic cancer. UpToDate 2023. Accesibil online: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer
20. Wu BU, Butler RK, Lustigova E, Lawrence JM, Chen W. Association of glycated hemoglobin levels with risk of pancreatic cancer. *JAMA Netw open.* 2020;3(6):e204945.
21. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2022;163:386-402.
22. Hussain A, Weimer DS, Mani N. Diagnosing pancreatic adenocarcinoma with contrast-enhanced ultrasonography: a literature review of research in Europa and Asia. *Cureus.* 2022;14(2):e22080.
23. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. AJR *Am J Roentgenol.* 2004;182(3):619-23.
24. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(19):1817–1825.
25. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: a review. *JAMA.* 2021;326(9):851-862.
26. Sawjney MS, Calderwood AH, Thosani NC, et al. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2022;95(5):817-826.
27. Puckett Y, Garfield K. Pancreatic cancer. StatPearls [Internet]. Accesibil online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518996/.
28. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4846-486.
29. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015;26(5):v56-v58.
30. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1073–1081.

Capitolul 46

Hemoragiile digestive

Nicoleta Tiucă, Corina Silvia Pop

Definiție

Hemoragia digestivă sau gastrointestinală (HGI) reprezintă sângerarea în lumenul tractului gastrointestinal și este împărțită în hemoragie gastrointestinală superioară (HGS), hemoragie gastrointestinală inferioară (HGI) și hemoragie gastrointestinală obscură (SGIO).[1] HGS este definită ca sângerarea în lumenul tractului gastrointestinal proximal de ligamentul lui Treitz și cuprinde sângerarea de la nivelul esofagului, stomacului și duodenului.[2] HGI se referă la sângerarea din lumenul gastrointestinal de la nivelul colonului, rectului și anusului.[2] HGI obscură este definită ca pierderea sangvină recurentă, fără o sursă identificată de sângerare, în ciuda investigației (endoscopia digestivă superioară - EDS și colonoscopia standard). Pacienții cu sângerare obscură se prezintă fie cu hemoragie evidentă sub forma melenei sau hematocheziei, fie cu sângerare ocultă în care pierderea de sânge nu este evidentă clinic, dar poate fi detectată prin testul hemoragiei oculte fecale.[3] Sângerarea recurentă obscură justifică 5% din spitalizările pentru HGI și este, de obicei, determinată de sângerarea de la nivelul intestinului subțire.[2,3]

Date epidemiologice

Hemoragia gastrointestinală este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate și rămâne o cauză importantă de spitalizare. Aproximativ 80% din HGI sunt determinate de HGS și au o mortalitate de până la 10%.[4] HGI este mai puțin frecventă, mai puțin severă și cu mortalitate mai mică decât HGS.[3]

HEMORAGIA GASTROINTESTINALĂ SUPERIOARĂ (HGS)

HGS este de cinci ori mai frecventă decât HGI, cu severitate și mortalitate mult crescute față de HGI. Este împărțită în hemoragie variceală sau nevariceală, în funcție de prezența hipertensiunii portale și a varicelor sângerânde.[5]

Etiopatogenie

Boala peptică ulceroasă, care cuprinde ulcerul gastric și duodenal, secundară de obicei infecției cu *Helicobacter pylori* sau utilizării aspirinei ori a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), determină aproximativ 50% din HGS.[6] Alte cauze frecvente de HGS sunt esofagita și gastrita erozivă (15-25%), de obicei secundare consumului de aspirină sau AINS. Varicele esofagiene sunt pe locul 3 ca frecvență a etiologiei HGS (5-30%), apar la pacienții cu ciroză avansată, riscul de sângerare fiind proporțional cu mărimea varicelor. Leziunea Mallory-Weiss a joncțiunii gastroesofagiene, secundară efortului de vărsătură, determină 5-15% din cauzele de HGS.[7]Cauzele mai puțin frecvente includ eroziunile Cameron, neoplasmele, angiectazia (numită mai demult angiodisplazia), leziunea Dieulafoy (o arteriolă de calibru mare, localizată aberant sub mucoasa gastrică, deși poate fi găsită și în esofag sau duoden), sindromul GAVE (ectazia gastrică antrală vasculară), hemobilia, fistula aorto-enterică (întâlnită la pacienții cu intervenții chirurgicale vasculare recente), *hemosuccus pancreaticus* (pierderea de sânge din canalul pancreatic).[8] În jur de 30% din pacienți pot avea mai mult de o sursă de sângerare descoperită endoscopic, în timp ce 10% nu au o sursă evidentă.[8]

Tabloul clinic

Pacienții cu HGS se pot prezenta cu hematemeză, melenă sau hematochezie.[8] Hematemeza reprezintă vărsătura cu sânge proaspăt sau cu aspect de „zaț de cafea". Apare în boli ale esofagului, stomacului și intestinului subțire proximal.[6,7] Melena reprezintă scaunul cu aspect de „păcură" (negru, lucios, moale, semiformat). Apare la o pierdere de 150-200 ml sânge în tractul gastrointestinal. De asemenea, sângerările din intestinul subțire și uneori din colonul drept pot să ducă la melenă. Melena poate fi confundată cu scaunul negru care apare în caz de tratament cu fier sau bismut subsalicilat.[7,8] Hematochezia reprezintă exteriorizarea de sânge proaspăt și cheaguri pe cale rectală, secundară unei sângerări superioare abundente, cu peristaltică accelerată. Deși hematochezia indică în general sângerare gastrointestinală inferioară, trebuie luată în considerare o sursă cu localizare superioară, dacă pacientul are hematemeză sau instabilitate hemodinamică sau dacă în aspiratul nazo-gastric apare sânge proaspăt. Astfel de pacienți au sângerare semnificativă, asociată cu o rată a mortalității de aproximativ 30%.[9]

Anamneza și examenul clinic pot decela cauzele HGS, precum și gravitatea acesteia, de exemplu prezența cirozei cu hipertensiune portală, care ar sugera o sursă variceală de sângerare, medicația (aspirina, AINS, anticoagulante), utilizarea alcoolului, o diateză hemoragică, boli asociate semnificative.[8,9]

Încă de la începutul evaluării este necesară monitorizarea constantă a semnelor vitale, dat fiind că mărirea bruscă a frecvenței pulsului sau scăderea bruscă a tensiunii arteriale (TA) pot constitui un indicator al prezenței HGS. În acest caz, trebuie evaluate atent semnele de depleție volemică (hipotensiune ortostatică) și de ischemie (durere toracică, dispnee, echivalente de hipoirigație cerebrală) care pot fi prezente.[7,8]

Tahicardia de repaus (alura ventriculară >100/min.) sugerează o pierdere de volum sangvin de 10-30%, în timp ce o tensiune arterială sub valorile normale se corelează cu o scădere mai mare de 30% a volumului sangvin.[9] Creșterea pulsului în ortostatism (>100 bătăi/min.), amețelile și hipotensiunea ortostatică, cu păstrarea în limite normale a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale în repaus, impun căutarea unei hemoragii. Aceste semne pot fi absente la cei cu pierdere sangvină mai moderată.[10]

În caz de pierdere masivă de sânge poate crește frecvența respiratorie, cu confuzie mentală și modificări ale stării de conștiență (presincopă și sincopă). Examenul trebuie să se concentreze asupra semnelor vitale, evaluării cardiovasculare și căilor aeriene.[9,10]

Tușeul rectal este un examen important și nu trebuie omis la niciun pacient cu HGS.[3,4] Aspiratul nazo-gastric este util în diagnosticul hemoragiilor gastrointestinale superioare. Un aspirat nazo-gastric sangvin este asociat semnificativ cu leziuni hemoragice grave (cei cu hemoragie în jet, în pânză sau vas vizibil), în timp ce un aspirat clar reduce probabilitatea unor astfel de leziuni cu aproape 50%.[10]

Investigații paraclinice

Se efectuează de urgență hemograma, parametrii coagulării (INR, activitatea protrombinică), grupa sangvină, funcția hepatică și renală, electroliții serici și gazele sangvine.[10,11]

TABELUL 1. Clasificarea Forrest a HDS (adaptat după [20])

I	Hemoragie activă	În jet În pânză
IIa	Stigmate hemoragice	Vas vizibil
IIb	Stigmate hemoragice	Cheag recent
IIc	Stigmate hemoragice	Baza negricioasă
III	Ulcer fără stigmate de sângerare	

În primele 24 de ore, hemoglobina și hematocritul nu reflectă fidel pierderea de sânge, din cauza hemoconcentrației. Cu toate acestea, după redistribuirea lichidului în spațiul vascular, hematocritul va scădea și va continua să scadă până la 72 de ore.[12] Leucocitoza, care de obicei nu depășește 15 000/mm^3, poate însoți HGS. Totuși, leucocitoza trebuie atribuită HGS după excluderea unei infecții.[12]

Creșterea ureei sangvine cu un nivel normal al creatininei sugerează HGS. Creșterea ureei se datorează hipovolemiei induse de sângerarea acută și digestiei proteinelor din sânge în intestinul subțire și absorbției amoniacului rezultat. De asemenea, revenirea la normal a valorii ureei sangvine sugerează oprirea HGS.[12,13]

Clasificarea bolii

Una dintre principalele clasificări ale HGS este clasificarea Forrest (Tabelul 1).[14]

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză și examenul clinic.[13]

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se realizează cu următoarele afecțiuni:

- Epistaxis sau hemoptizie;[14]
- Tratamentul cu fier sau bismut, precum și consumul de alimente cum este spanacul, care duc la apariția de scaun negru.[14]

Tratament

Cuprinde trei etape:

1. Stabilizarea hemodinamică.
2. Descoperirea și controlul sursei de sângerare.
3. Prevenirea recidivei sângerării. [15]

1. Stabilizarea hemodinamică

Primul pas în managementul HGS acute este refacerea volumului intravascular prin administrarea de

TABELUL 2. **Prevalența și rezultatele hemoragiei din ulcerul peptic folosind stigmatele endoscopice (adaptat după [5])**

Caracteristici endoscopice	Prevalența hemoragiei %	Resângerare %	Intervenție chirurgicală %	Mortalitate %
Baza curată	42 (19-52)	5 (0-10)	0,5 (0-3)	2 (0-3)
Spot pigmentat plat	20 (0-42)	10 (0-13)	6 (0-10)	3 (0-10)
Cheag aderent	17 (0-49)	22 (14-36)	10 (5-12)	7 (0-10)
Vas vizibil	17 (4-35)	43 (0-81)	34 (0-56)	11 (0-21)
Sângerare activă	18 (4-26)	55 (17-100)	35 (20-69)	11 (0-23)

ser fiziologic, soluție Ringer sau soluții macromoleculare, în vederea stabilizării hemodinamice. Transfuzia de sânge integral sau de masă eritrocitară trebuie inițiată în momentul în care hemoglobina scade sub 7 g/dl, la pacientul stabil hemodinamic și fără comorbidități. Pacienții cu hipotensiune severă sau cei cu comorbidități cardiovasculare trebuie transfuzați înainte de scăderea hemoglobinei sub 7 g/dl. Pacienții instabili hemodinamic trebuie monitorizați într-o secție de terapie intensivă. Importanța monitorizării în unitatea de terapie intensivă și a resuscitării volemice agresive rezultă din constatarea că aceste măsuri se corelează cu scăderea mortalității.[15]

Vitamina K și plasma proaspătă congelată (PPC) trebuie administrate la pacienții care urmează tratament anticoagulant cu anticoagulante cumarinice și care au INR supraterapeutic. EDS nu trebuie efectuată dacă INR este peste 3. Întreruperea tratamentului anticoagulant se face cântărindu-se riscul continuării hemoragiei cu riscul de tromboză.[16]

Decizia întreruperii terapiei antiagregante plachetare se face în funcție de indicația de antiagregare. Dacă aspirina a fost administrată pentru profilaxie primară, se va întrerupe. Dacă aspirina a fost administrată pentru profilaxie secundară, se va întrerupe trei zile și apoi se va reiniția terapia, când hemostaza este sigură. Decizia de întrerupere a terapiei cu clopidogrel sau alte antiagregante se va lua împreună cu medicul cardiolog.[16]

În prezența modificărilor stării mentale (șoc, encefalopatie hepatică), a hematemezei masive sau a hemoragiei variceale active, trebuie luată în considerare intubația endotraheală, pentru prevenirea aspirației.[15,16]

Pre-endoscopic se administrează inhibitor de pompă de protoni (IPP) intravenos. Dacă se suspectează o sângerare variceală, se vor administra octreotidă și terapie antibiotică înaintea endoscopiei.[17]

2. Descoperirea și controlul sursei de sângerare

EDS este metoda preferată de diagnostic și tratament ale HGS și se asociază cu mare acuratețe diagnostică, morbiditate mică și capacități terapeutice ridicate. EDS se efectuează după stabilizarea hemodinamică (în general în primele 12-24 de ore de la internare sau de urgență la cei cu sângerare rapidă).[17,18]

TABELUL 3. **Valoarea prognostică a clasificării Forrest (adaptat după [1])**

Forrest	Resângerare %	Mortalitate %
I	55	11
IIa	43	11
IIb	22	7
IIc	10	3
III	5	2

Endoscopia poate determina cauza sângerării și distinge leziunile cu risc crescut de resângerare, care necesită terapie endoscopică (cum ar fi ulcerul cu sângerare activă, ulcer cu vas vizibil sau cheag aderent), de leziunile cu risc scăzut de resângerare (cum ar fi leziunea Mallory-Weiss).[16]

Pentru boala peptică ulceroasă, stratificarea riscului și evidențierea factorilor predictivi de resângerare sunt posibile folosind mai multe semne endoscopice.[15,16] Leziunile cu risc crescut de resângerare sunt sângerarea activă, vasul vizibil și cheagul aderent, care necesită intervenție agresivă, deoarece resângerarea ulcerului se asociază cu creșterea mortalității, iar tratamentul endoscopic scade substanțial acest risc. Rata de resângerare a ulcerului cu baza curată sau cu spot pigmentat este scăzută și intervenția endoscopică nu este uzual recomandată.[19]

Pacienții cu sângerare arterială în jet în momentul endoscopiei pot avea o rată de resângerare de 90%. Pacienții cu vas vizibil sau cheag aderent pe ulcer pot avea o rată de resângerare de 50%, respectiv 30%. Pacienții care prezintă spot pigmentat plat, vizibil, asociat cu ulcer sau cu baza curată au risc scăzut de resângerare (7-10%, respectiv 3-5%) și, dacă sunt stabili, fără alte comorbidități, pot fi externați din spital la scurt timp (48 de ore).[18,19]Tabelul 2 detaliază prevalența și rezultatele hemoragiei din ulcerul peptic folosind stigmatele endoscopice.[19]

Evaluarea prognosticului din punct de vedere endoscopic este extrem de importantă, acesta incluzând evaluarea riscului de resângerare, care se corelează cu o mortalitate mult mai crescută (Tabelul 3).[18,19]

TABELUL 4 **Scorul Rockall (adaptat după [4])**

Criterii		Scor	Scorul de risc al mortalității inițiale
Vârsta	<60 de ani	0	0 0,2 % 1 2,4 % 2 5,6 % 3 11 % 4 24,6 % 5 39,6 % 6 48,9 % 7 50 %
	60–79 de ani	1	
	>80 de ani	2	
Șoc	NU	0	
	Pulsul >100/min. și tensiunea arterială sistolică >100 mm Hg	1	
	Tensiunea arterială sistolică <100 mm Hg	2	
Comorbiditate	NU	0	
	Cardiacă	2	
	Renală/hepatică/malignitate	3	
Scorul total inițial		(maxim 7)	

TABELUL 5 **Scorul Rockall (adaptat după [5])**

Criterii	Scor	Scorul mortalității finale (după endoscopie)
Diagnostic endoscopic		0 0 % 1 0 % 2 0,2 % 3 2,9 % 4 5,3 % 5 10,8 % 6 17,3 % 7 27,0 % 8 41,1 %
• Fără leziuni sau cu leziuni Mallory-Weiss	0	
• Toate celelalte diagnostice	1	
• Malignitatea tractului GI superior	2	
Stigmate de hemoragii recente		
NU/spot brun	0	
Cheag, vas vizibil, sânge în stomac	2	
Scorul final după endoscopie	(maxim 11)	

După efectuarea examenului fizic, a analizelor de laborator și a endoscopiei, se poate face un prognostic utilizând fie scorul Rockall, fie scorul Blatchford, care sunt prezentate mai jos.[19]

O clasificare precisă, care include caractere clinice și endoscopice și tinde să fie tot mai utilizată, este cea propusă de Rockall și colaboratorii în 1996.[20] Scorul Rockall este util de aplicat și este destinat identificării pacienților cu risc crescut de resângerare din surse non-variceale și deces după examenele clinic și endoscopic. Acest scor dă predicții de supraviețuire, evaluând și tipul de hemoragie în funcție de clasificarea Forrest. Scorul Rockall se aplică în două stadii. Primul este un scor clinic realizat în momentul prezentării la spital (Tabelul 4), care estimează riscul de mortalitate; după endoscopie, scorul mortalității este actualizat, pentru a produce scorul final (Tabelul 5). Scorul Rockall sub 2 dă un prognostic excelent, iar la un scor peste 7 prognosticul devine sever.[20,21]

Leziunile care sângerează acut sunt tratate endoscopic prin mai multe tehnici endoscopice. Cele mai eficiente sunt injectarea de adrenalină diluată 1:10, proceduri termice de contact direct sau fără contact, precum coagularea cu plasmă argon sau montarea de dispozitive mecanice, endoclipuri. Aceste proceduri sunt eficiente în oprirea hemoragiei, prevenirea resângerării și scăderea mortalității în HGS și a duratei de spitalizare. Frecvent, se combină injectarea de adrenalină cu montare de endoclip sau cu terapia termică, cu eficiență superioară în oprirea hemoragiei și în prevenirea resângerării.[21,22]

Leziunile cu risc crescut de resângerare și mortalitate mare, care necesită terapie endoscopică, sunt ulcerele cu sângerare activă, cu vas vizibil și cheag aderent. În ceea ce privește cheagul aderent, acesta trebuie îndepărtat, iar leziunea subiacentă trebuie să fie tratată endoscopic, pentru a preveni resângerarea și a scădea rata mortalității.[22,23]

Leziunile cu risc scăzut de resângerare (ulcer cu baza curată sau cu spot pigmentar si leziunea Mallory-Weiss) nu necesită terapie endoscopică. Sângerarea din leziunea Mallory-Weiss de obicei se oprește spontan, în rare cazuri se folosește injectarea de adrenalină sau endoclipul.[23]

Dacă pacientul resângerează, în ciuda tratamentului endoscopic, este necesară repetarea terapiei endoscopice. Tehnicile radiologice și chirurgicale de oprire a hemoragiei le sunt rezervate pacienților care resângerează după efectuarea terapiei endoscopice.[23,24]

Pacienții cu stigmate de sângerare cu risc scăzut de resângerare pot fi hrăniți pe cale orală la 24 de ore după EDS și trebuie să primească terapie cu IPP pe cale orală, o dată pe zi. Pacienții cu stigmate de sângerare cu risc crescut de resângerare trebuie să primească terapie cu IPP intravenos în perfuzie continuă

72 de ore, deoarece riscul de resângerare este crescut.[25] Când hemostaza este sigură, se poate reiniția terapia antitrombotică, administrându-se terapia cu IPP de două ori pe zi. Pacienții cu boală peptică ulceroasă idiopatică (fără legătură cu infecția cu *Helicobacter pylori* sau cu administrarea de aspirină, AINS) trebuie să primească indefinit IPP, pe cale orală, o dată/zi, din cauza riscului crescut de hemoragie recurentă.[26]

DE REȚINUT

- HGS este de 5 ori mai frecventă decât HGI, mai severă și cu mortalitate mai mare decât HGI.
- Cele mai frecvente cauze de HGS sunt boala peptică ulceroasă, sângerarea variceală și sindromul Mallory-Weiss.
- Tahicardia (pulsul peste 100/minut), hipotensiunea (tensiunea arterială sistolică sub 100 mm Hg), vârsta peste 60 de ani, comorbiditățile medicale majore, toate sunt asociate cu risc crescut de resângerare și de deces.
- EDS este metoda primară de evaluare a pacientului cu HGS.
- Managementul ulcerului hemoragic depinde de prezența stigmatelor de sângerare descoperite la EDS.

HEMORAGIA GASTROINTESTINALĂ INFERIOARĂ (HGI)

Epidemiologie

HGI reprezintă 12% din toate cauzele de hemoragie gastrointestinală. De obicei, se oprește spontan. Rate crescute de morbiditate și mortalitate au fost observate la pacienții vârstnici, mai ales la cei cu comorbidități.[27]

Etiopatogenie

Cauzele de HGI severe, care determină instabilitate hemodinamică, sunt sângerarea diverticulară, angiodisplazia colonică, sângerarea post-polipectomie, leziunea Dieulafoy, ulcerul rectal, varicele colonice sau rectale și malignitatea. 15% din pacienții care se prezintă cu hematochezie au o sursă superioară de hemoragie.[25,26]

Sângerarea diverticulară este cea mai frecventă cauză de HGI, determinând 24-50% din cauzele de HGI. Este o sângerare arterială, severă, de obicei cu instabilitate hemodinamică, fără dureri abdominale, și se oprește spontan în 75% din cazuri. Nu se însoțește aproape niciodată de diverticulită. Colonoscopia evidențiază sursa sângerării și permite tratamentul prin injectare de adrenalină sau electrocauterizare. Dacă nu este posibilă identificarea sursei de sângerare, se poate efectua scintigrafia cu hematii marcate și angiografia, care identifică sursa sângerării în 100% din cauze, doar dacă sângerarea este activă și permite și hemostaza prin embolizare sau administrare de vasopresină. Chirurgia este rezervată sângerării refractare.[26,27]

Angiodisplazia determină 11% din cauzele de HGI, apare mai frecvent pe colonul drept. Pacienții vârstnici cu terapie anticoagulantă au cel mai mare risc de HGI din angiodisplazie.[28]

HGI post-polipectomie apare imediat după procedură, dar poate să apară și la săptămâni după polipectomie. Riscul de hemoragie este crescut când polipul este situat pe colonul drept, are peste 2 cm și se inițiază terapia antitrombotică post-polipectomie.[24,25]

Colita ischemică determină 1-19% din episoadele de HGI, debutează cu dureri abdominale importante și hematochezie. Afectează în special flexura splenică a colonului și joncțiunea recto-sigmoidiană. Majoritatea episoadelor se rezolvă spontan, cu tratament de susținere.[25,26]

Hemoroizii de obicei determină sângerare ușoară, fără instabilitate hemodinamică.[28]

Tabloul clinic

Pacienții cu HGI se prezintă cu debut brusc de hematochezie sau, mai rar, cu melenă.[29]

Investigații paraclinice

Testele de laborator sunt similare cu cele de la HGS.

Tratamentul HGI

- Resuscitarea hemodinamică, la fel ca la HGS.[28]
- Întreruperea tratamentului antiagregant și anticoagulant, punând în balanță riscul hemoragic și riscul tromboembolic, prin abordare multidisciplinară.[25,29]
- Colonoscopia este recomandată în primele 24 de ore de la internare, după stabilizarea hemodinamică, pentru elucidarea cauzei sângerării și tratarea acesteia, prin tehnici colonoscopice, injectarea

de adrenalină, endoclipuri, coagulare cu plasma argon, electrocauterizare bipolară. În cazul în care colonoscopia nu identifică sursa sângerării sau tehnicile colonoscopice nu reușesc hemostaza, se va efecta evaluarea radiologică.[30]

- Scintigrafia cu hematii marcate cu Tc^{99m} identifică sursa sângerării la 45% din pacienți, putând identifica o hemoragie în desfășurare cu un debit de 0,1-0,5 ml/min.[29,30]
- Angiografia identifică sursa sângerării în 100% din cazuri, cu condiția ca sângerarea să fie activă și cu un debit de peste 1 ml/min., și permite și hemostaza prin embolizare sau administrare de vasopresină.[30]

DE REȚINUT

- Pacienții cu HGI se prezintă cu debut brusc de hematochezie.
- Cele mai multe cauze de HGI se opresc spontan, totuși există o rată mare de morbiditate și mortalitate la pacienții vârstnici și la cei cu boli asociate.
- Colonoscopia evidențiază sursa sângerării în 2/3 din cazuri.
- Intervenția chirurgicală este necesară în caz de eșec al tehnicilor de mai sus, dacă hemoragia persistă.[28,30]

SÂNGERAREA GASTROINTESTINALĂ OBSCURĂ (SGIO)

Epidemiologie

SGIO justifică 5% din spitalizările pentru hemoragia gastrointestinală. Actualmente, se preferă termenul sângerare la nivelul intestinului subțire.[24,31]

Etiopatogenie

- Angiodisplazia, care apare în special la pacienții peste 60 de ani.[25,26]
- Diverticulul Meckel, care apare în special la tineri și se însoțește de dureri abdominale.[26]
- Sindromul Peutz-Jeghers, caracterizat de prezența de polipi hamartomatoși la nivelul tractului gastrointestinal și de leziuni hiperpigmentate cutaneo-mucoase.[27,31]
- Telangiectazia hemoragică ereditară Rendu-Osler.[25,26]
- Tumori benigne la nivelul intestinului subțire: adenoame, leiomioame, hamartoame, lipoame.[27]
- Tumori maligne la nivelul intestinului subțire: adenocarcinoame, GIST, leiomiosarcoame, tumori carcinoide.[26,27]
- Ulcerul Dieulafoy.[25]
- Ulcer al intestinului subțire determinat de AINS.[25]

Investigații paraclinice

- Angiografia.[31]
- Scintigrama cu hematii marcate cu Tc 99m.[30,31]
- Endoscopia cu capsulă, care este considerată investigația de elecție după efectuarea endoscopiei standard la pacienții cu sângerare obscură.[28,30]
- Enteroscopia permite biopsierea leziunilor și tratamentul sediilor de sângerare.[28,31]

Bibliografie

1. Jameson L, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed, McGrawHill, 2019.
2. Lanas A, Dumonceau J-M, Hunt RH, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; 4.
3. Norton JG, Richard SB, Robert B. Current Diagnosis and Treatment. Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy. USA: McGraw-Hill Education, 2016.
4. Feather A, Randall D, Waterhouse M, et al. Kumar and Clark's Clinical Medicine, 10th ed, Elsevier Health Sciences, 2020.
5. Wang TC, Camilleri M, Lebwohi B, et al. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 7th ed, John Wiley and Sons Ltd, 2022.
6. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013; 368:11-21.
7. Teshima CW. Small bowel endoscopy for obscure GI bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26:247-61.
8. Strate LL, Gralnek IM. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *AM J Gastroenterol.* 2016; 111:459-74.

9. Liu K, Kaffes AJ. Review article: the diagnosis and investigation of obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:416-23.

10. Leighton JA. The role of endoscopic imaging of the small bowel in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106:27-36.

11. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107:345-60;

12. Laine L. Clinical practice. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med.*, 2016; 374:2367-76.

13. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110:1265-87;

14. MKSAP18. Gastroenterology and Hepatology, 2021.

15. Gralnek IM, Dumonceau J-M, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47: 1–46.

16. Waddell KM, Stanley AJ, Morris AJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: where are we in 2017? *Frontline Gastroenterology*, 2017; 8(2):94-7.

17. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, et al. Oxford Handbook of Clinical Medicine, 10th Ed. Oxford University Press, 2017.

18. Goldman L, Schafer AI. Goldman Cecil Medicine, 25th ed. Elsevier, 2015.

19. Feldman M, Friedman LS, Lawrence J. Brandt. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease – 2 Volume Set Pathophysiology, Diagnosis, Management. Elsevier, 2020.

20. Wyatt JP, Taylor RG, de Vit K, et al. Oxford handbook of emergency medicine. Oxford Medical Medication. 5th ed., 2020.

21. Gheorghe C, Trifan A, Dumitrașcu D, et al. Gastroenterologie și Hepatologie Clinică. Editura Medicală, 2023.

22. Townsend CM. Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 21st ed., Elsevier, 2021.

23. Lawrence PF, O'Connell JB, Smeds MR. Essentials of general surgery and surgical specialties. Peter F Lawrence, 6th edition. Wolters Kluwer, 2021.eISBN 9781496351050.

24. Fukuda S, Shimodaira Y, Watanabe K, et al. Risks for rebleeding and in-hospital mortality after gastrointestinal bleeding in a tertiary referral center in Japan. *Digestion.* 2020;101(1):31-37.

25. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT) : an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2020;395(10241):1927-1936.

26. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ.* 2019; 364:I536.

27. Tokar JL, Higa JT. Acute gastrointestinal bleeding. *Annals of Internal Medicine.* 2022;175(2):ITC17-ITC32.

28. Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. Current Diagnosis & Treatment: Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy, 4th ed. McGraw Hill Education, 2022.

29. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR. Schwartz's Principles of Surgery. McGraw-Hill Education, 2019.

30. Yu P, Gong J. Hemosuccus pancreaticus: A mini-review. *Annals of Medicine and Surgery.* 2018; 28:45-48.

31. Rockey DC, Ahn C, de Melo SW. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding. *J Investig Med.* 2017;65(4):759-64.

Capitolul 47
Sindroamele de malabsorbție

Gina Gheorghe, Vlad Alexandru Ionescu, Camelia Cristina Diaconu

Definiție

Malabsorbția este definită de anomaliile procesului de transport al nutrienților prin membrana apicală a enterocitelor[1]. Afectarea proceselor enzimatice digestive intraluminale (de exemplu, la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină) sau la nivelul „marginii în perie“ a enterocitelor (de exemplu, maldigestia lactozei) definesc termenul maldigestie[1]. Deși malabsorbția și maldigestia sunt distincte din punct de vedere fiziopatologic, procesele care stau la baza absorbției și digestiei sunt interdependente[1]. Acest lucru a condus la utilizarea, în activitatea clinică, a termenului „malabsorbție“ atât pentru afectarea procesului de digestie, cât și a celui de absorbție intestinală[1].

Malabsorbția poate fi globală sau selectivă. Malabsorbția globală apare, de obicei, la pacienți cu afecțiuni ce implică o afectare extinsă a mucoasei sau o reducere a suprafeței de absorbție și conduc la anomalii în absorbția unei game largi de nutrienți (de exemplu, boala celiacă)[2]. În schimb, malabsorbția selectivă (izolată) se identifică la pacienții cu patologii ce interferează cu absorbția unui singur nutrient sau a unei game limitate de nutrienți (de exemplu, anemia pernicioasă)[2].

Date epidemiologice

Sindroamele de malabsorbție afectează milioane de oameni din întreaga lume[3]. Din cauza multiplelor etiologii, în prezent nu se pot determina cu acuratețe ratele de incidență și prevalență ale acestor afecțiuni[3].

Enteropatia glutenică este cel mai frecvent întâlnită în Europa și America de Nord[3]. În schimb, sprue tropical s-a dovedit a fi mai frecvent în regiuni precum Caraibe, Africa de Vest, America de Sud, Asia de Sud-Est și India[4].

Prevalența exactă a insuficienței pancreatice exocrine în populația generală este necunoscută[3]. Aceasta poate fi determinată însă la subgrupe de pacienți cu afecțiuni predispozante. De exemplu, la pacienții cu pancreatită cronică, incidența insuficienței pancreatice exocrine poate varia între 30 și 85%, în funcție de severitatea afectării parenchimului pancreatic, iar la copiii cu fibroză chistică poate ajunge până la 85%[5]. De asemenea, pacienții cu diabet zaharat tip 1 pot asocia insuficiență pancreatică exocrină în proporție de 26-44%, cei cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) – în proporție de 26-45%, iar cei cu cancer pancreatic – în proporție de 50-100%[5].

Etiopatogenie

La indivizii sănătoși, procesele de digestie și absorbție implică șase etape succesive:

- Procesarea mecanică prin masticație și unde peristaltice.
- Digestia enzimatică luminală (sucurile gastric, intestinal, pancreatic și bila).
- Digestia la nivelul „marginii în perie“ a enterocitelor.
- Absorbția la nivelul enterocitelor.
- Procesarea la nivelul celulelor mucoase.
- Transportul în circulația sistemică[1].

Malabsorbția lipidelor

Malabsorbția lipidelor este unul dintre cele mai frecvente sindroame de malabsorbție. Lipidele sunt emulsificate la nivelul tractului digestiv superior prin masticație, acțiunea lipazei linguale și mixare gastrică[3]. Deși digestia lipidelor începe la nivelul cavității bucale, doar 15% din grăsimile ingerate sunt digerate înainte de a ajunge în duoden. Stomacul și pancreasul eliberează enzime lipolitice, iar cea mai mare parte a absorbției lipidelor are loc la nivelul celor două treimi proximale ale jejunului[3]. Solubilizarea suplimentară a grăsimilor este realizată prin creșterea pH-ului intraluminal la 6,5 și mixarea acestora cu sărurile biliare și alte vitamine liposolubile, cu formarea de micele sau lipozomi[3]. Sub această formă, lipidele pot fi absorbite la nivelul enterocitelor. Sărurile biliare rămân în lumenul intestinal, sunt reabsorbite la nivelul ileonului terminal și reciclate prin circulația entero-hepatică[3]. Principalele cauze ale malabsorbției de lipide sunt prezentate în Tabelul 1.

TABELUL 1. Principalele cauze ale malabsorbției lipidelor[3,6]

Mecanismul fiziopatologic incriminat	Patologiile incriminate
Scăderea pH-ului duodenal (pH-ul duodenal optim 6,5)	Sindromul Zollinger-Ellison (hipersecreție acidă gastrică)
Reducerea suprafeței intestinale de absorbție Pierderea mucoasei funcționale a intestinului subțire conduce la accelerarea tranzitului intestinal și la reducerea expunerii la activitatea enzimatică digestivă	Boli inflamatorii intestinale (boala Crohn) Boala celiacă Rezecții chirurgicale de intestin subțire
Anomalii în sinteza *de novo* sau reabsorbția acizilor biliari	Afecțiuni hepatice: ciroza hepatică, amiloidoză Afecțiuni care conduc la colestază intrahepatică/extrahepatică
Insuficiența pancreatică exocrină – deficit de sinteză de lipază, colipază și bicarbonat	Pancreatită cronică Rezecții chirurgicale pancreatice Fibroză chistică Cancer pancreatic Sindromul Shwachman Sindromul Zollinger-Ellison Boala celiacă etc.
Sindromul de suprapopulare bacteriană intestinală (SIBO) Creșterea excesivă a anumitor specii bacteriene poate conduce la deconjugarea acizilor biliari și secundar la malabsorbția de lipide	SIBO poate fi o consecință a deficitului prelungit de lactoză, a bolilor inflamatorii intestinale sau a oricărei afecțiuni care conduce la stază gastrointestinală
Secreția defectuoasă de chilomicroni/lipoproteine	Abetalipoproteinemie
Afecțiuni limfatice	Limfangiectazie intestinală Boala Whipple

TABELUL 2. Principalele cauze ale malabsorbției proteinelor[3]

Mecanismul fiziopatologic incriminat	Afecțiunile incriminate
Afectarea secreției pancreatice de proteaze și bicarbonat	Pancreatită cronică Fibroză chistică
Reducerea suprafeței intestinale de absorbție	Boli inflamatorii intestinale Limfangiectazie intestinală Rezecții chirurgicale intestinale

Malabsorbția proteinelor

Digestia proteinelor începe la nivel gastric, prin acțiunea pepsinei. Aceasta este secretată ca proenzimă și se autoactivează în mediul acid[3]. Amploarea proteolizei depinde de nivelul pH-ului gastric și de motilitatea gastrică. Aminoacizii rezultați stimulează eliberarea de colecistokinină (CCK) de la nivelurile duodenal și jejunal. Ulterior, CCK stimulează eliberarea de enzime pancreatice[3]. Aminoacizii, dipeptidele și tripeptidele rezultate în urma acțiunii enzimelor pancreatice sunt absorbite ulterior la nivelul enterocitelor, prin intermediul unor co-transportori dependenți de sodiu. Principalele cauze ale malabsorbției proteinelor sunt prezentate înTabelul 2.

Malabsorbția carbohidraților

Principalii carbohidrați din dieta umană sunt amidonul, lactoza și zaharoza. Celuloza, o polizaharidă vegetală, nu poate fi absorbită la nivelul intestinului uman. Digestia carbohidraților începe în cavitatea bucală, sub acțiunea amilazei salivare, și continuă la nivel intestinal, sub acțiunea amilazei pancreatice[3]. Anterior absorbției, amidonul și dizaharidele sunt scindate la monozaharide. Acestea pot fi absorbite pasiv sau activ în intestinul subțire. Carbohidrații neabsorbiți (inclusiv celuloza) suferă un proces de fermentare la nivelul colonului, sub acțiunea florei bacteriene[7]. Principalele cauze ale malabsorbției carbohidraților sunt prezentate în Tabelul 3.

Malabsorbția vitaminelor și mineralelor

Absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) implică procese similare absorbției lipidelor. Astfel se explică asocierea dintre malabsorbția celor două categorii de nutrienți[1]. Unii autori au sugerat că absorbția vitaminelor liposolubile este mai puțin afectată la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină, comparativ cu cei cu patologii ale intestinului subțire[8]. De asemenea, defectele genetice de conjugare a acizilor biliari pot conduce la malabsorbția vitaminelor liposolubile[8].

Majoritatea mineralelor și vitaminelor se absorb la nivelul jumătății proximale a intestinului subțire. O excepție este reprezentată de vitamina B_{12}, care se absoarbe în ileonul terminal, unde se găsește un receptor specific ce recunoaște complexul factor intrinsec-vitamina B_{12}[1]. Gastrita autoimună este cea

TABELUL 3. Principalele cauze ale malabsorbției carbohidraților[3]

Mecanismele fiziopatologice incriminate	Afecțiunile incriminate
Deficitul de amilază pancreatică	• Afecțiuni pancreatice
Activitatea inadecvată a dizaharidazei	• Deficit de lactază – cel mai frecvent deficit de dizaharidază. Lactaza este localizată la suprafața microvililor intestinului subțire și are rolul de a scinda lactoza în glucoză și galactoză. • Deficit de zaharază • Deficit de trehalază
Reducerea suprafeței de absorbție intestinală	• Boala celiacă • Sprue tropical • Limfangiectazia intestinală • Bolile inflamatorii intestinale • Fistule entero-enterice/entero-colice • Scleroza sistemică • Rezecții chirurgicale intestinale • Ingestia de carbohidrați neabsorbabili (sorbitol, celuloză)

TABELUL 4. Semnele și simptomele pacienților cu sindroame de malabsorbție[2]

Malabsorbție	Manifestări clinice
Malabsorbție globală	Scădere ponderală la pacienți cu apetit normal
Malabsorbția lipidelor	Diaree cu steatoree, scaune voluminoase
Malabsorbția proteinelor	Edeme, atrofie musculară, amenoree
Malabsorbția carbohidraților (glucidelor)	Diaree apoasă, apărută la aproximativ 90 de minute de la ingestia de alimente bogate în carbohidrați, scaune acide, meteorism abdominal, flatulență, intoleranță la lactate
Malabsorbția vitaminei B_{12}	Anemie, tulburări de echilibru, parestezii, pierderea sensibilității vibratorii, ataxie
Malabsorbția folaților	Anemie
Malabsorbția vitaminelor din complexul B	Glosită nedureroasă, cheiloză, acrodermatită, stomatită angulară, pelagră
Malabsorbția fierului	Anemie, pagofagie, glosită
Malabsorbția calciului și a vitaminei D	Parestezii, tetanie, osteomalacie, fracturi pe os patologic, semnele Chvostek și Trousseau pozitive
Malabsorbția vitaminei K	Hematoame, sindroame hemoragipare

mai frecventă cauză de malabsorbție a vitaminei B_{12}. În anemia pernicioasă, malabsorbția cobalaminei se datorează scăderii secreției de factor intrinsec, ca urmare a distrugerii celulelor parietale gastrice, dar și producerii unor autoanticorpi care inhibă legarea factorului intrinsec de vitamina B_{12}[1]. De asemenea, rezecțiile ileale de peste 30 cm cresc riscul de hipovitaminoză B_{12}[1].

Absorbția fierului se realizează la nivelul intestinului subțire proximal cu ajutorul unor enzime: ferireductaza, care convertește fierul din alimente (Fe^{3+}) în Fe^{2+}, ce se absoarbe la nivelul enterocitelor; ferioxidaza, care convertește Fe^{2+} în Fe^{3+} la nivelul membranei bazolaterale, transportat ulterior în circulația sistemică. Deficitul de fier este comun la pacienții cu rezecții gastrice sau boală celiacă. Cea mai frecventă cauză a pierderii intestinale de fier rămâne însă hemoragia digestivă[1].

Tabloul clinic

Cele mai frecvente manifestări clinice ale pacienților cu sindroame de malabsorbție sunt diareea cronică cu steatoree și scăderea ponderală, în ciuda aportului alimentar adecvat[2]. Majoritatea pacienților prezintă simptomatologie gastrointestinală ușoară. În unele cazuri, singurele acuze pot fi meteorismul abdominal, borborismele intestinale sau anorexia. Durerea abdominală este rareori prezentă la pacienții cu sindroame de malabsorbție. Printre afecțiunile care se pot asocia cu durerea abdominală menționăm boala Crohn, limfomul intestinal sau pancreatita cronică[2].

Pacienții cu malabsorbție selectivă pentru anumiți micronutrienți pot prezenta tablouri clinice specifice (Tabelul 4). De exemplu, la pacienții cu boală celiacă se pot identifica izolat anemia feriprivă sau osteopenia, cu creșterea riscului de fractură[2]. Malnutriția protein-calorică poate conduce la hipoalbuminemie și, secundar, la edeme, ascită sau revărsate lichidiene pleurale[2].

Pacienții cu malabsorbția vitaminelor hidrosolubile sau a zincului pot prezenta diverse forme de dermatită. De exemplu, pacienții cu hipovitaminoză A pot prezenta hipercheratoză foliculară, nictalopie sau xeroftalmie, iar cei cu deficit de niacină, dermatită pigmentară[2]. Neuropatiile periferice se pot identifica la pacienți cu deficit de tiamină sau de vitamina B_{12} (mai rar la pacienții cu deficit de vitamina E, cupru sau acizi grași esențiali)[2].

Investigații paraclinice

Analize de laborator

Acestea nu pot stabili un diagnostic de certitudine, dar pot oferi informații importante. Analizele inițiale la pacienții cu suspiciune de sindroame de malabsorbție includ hemograma, feritina, sideremia, capacitatea totală de legare a fierului, acidul folic, vitamina B_{12}, vitamina D, calciul și magneziul[2]. Nivelurile serice ale vitaminelor liposolubile pot fi modificate secundar scăderii concentrațiilor serice ale proteinelor transportoare, în afecțiunile inflamatorii sistemice[2].

Sindroamele de malabsorbție izolate se pot asocia cu modificări paraclinice specifice:

- Malabsorbția lipidelor: steatocritul >7%.
- Malabsorbția proteinelor: hipoproteinemie, hipoalbuminemie.
- Malabsorbția carbohidraților: testul respirator la hidrogen indică creșterea nivelului de hidrogen în aerul expirat.
- Malabsorbția vitaminei B_{12}: anemie macrocitară, nivel seric scăzut al vitaminei B_{12} și crescut al acidului metilmalonic și homocisteinei.
- Malabsorbția folaților: anemie macrocitară, nivel seric scăzut al acidului folic și crescut al homocisteinei.
- Malabsorbția fierului: anemie microcitară, niveluri scăzute ale feritinei și sideremiei, scăderea saturației transferinei.
- Malabsorbția calciului și a vitaminei D: hipocalcemie, creșterea fosfatazei alcaline serice, modificări ale densitometriei osoase.
- Malabsorbția vitaminei A: nivel seric scăzut al retinolului.
- Malabsorbția vitaminei K: nivel seric scăzut al vitaminei K, scăderea factorilor de coagulare dependenți de vitamina K[2].

Teste din materiile fecale

1. *Grăsimile* fecale: se efectuează evaluarea calitativă a prezenței grăsimilor într-o singură probă de materii fecale. La pacienții cu test pozitiv, dar și la cei cu test negativ, însă cu suspiciune clinică înaltă de sindrom de malabsorbție, se va continua evaluarea paraclinică cu determinarea cantitativă a excreției de grăsimi fecale pe 72 de ore[3].
2. Excreția de grăsimi fecale pe 72 de ore: se efectuează colectarea materiilor fecale pe 72 de ore. Acesta este standardul de aur pentru diagnosticul steatoreei[3].
3. Colorația calitativă Sudan III pe o probă de scaun are sensibilitate de aproximativ 80-99% pentru detectarea pacienților cu steatoree clinic semnificativă[9]. Acuratețea acestui test variază în funcție de experiența examinatorului[9].
4. Steatocritul – este o metodă precisă și simplă ce permite detectarea steatoreei[3]. Sensibilitatea acestui test poate ajunge până la 100%, iar specificitatea până la 95%[10].
5. Calprotectina fecală – cel mai sensibil marker al inflamației intestinale.
6. Elastaza fecală – contribuie la stabilirea diagnosticului de insuficiență pancreatică exocrină.
7. Examenul coproparazitologic și coprocultura, pentru identificarea unor enterocolite infecțioase.

Alte investigații paraclinice

Pot contribui la stabilirea diagnosticului pozitiv de sindrom de malabsorbție:

1. Culturi din aspiratul jejunal – standardul de aur pentru diagnosticul SIBO.
2. Examinări biologice la pacienții cu suspiciune de boli autoimune: IgA totală, anticorpii anti-transglutaminază tisulară IgA și IgG, anticorpii anti-endomisium IgA la pacienții cu suspiciune de boală celiacă; anticopii anti-mieloperoxidază (p-ANCA), anticorpii anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) etc.
3. Ecografie abdominală/tomografie computerizată/rezonanță magnetică, cu sau fără secvență colangiografică – pentru evaluarea patologiilor intestinale, pancreatice și hepatobiliare.
4. Endoscopie digestivă superioară/colonoscopie cu biopsii – permit vizualizarea directă a mucoasei gastrointestinale, dar și stabilirea diagnosticului de certitudine prin examen histopatologic, la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, boală celiacă, gastroenterite infecțioase sau tumori digestive.
5. Videocapsula endoscopică: pentru evaluarea patologiilor intestinului subțire. Principalul dezavantaj al acestei explorări este faptul că nu permite recoltarea de probe bioptice pentru examenul anatomopatologic.
6. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă/ecoendoscopia – pentru evaluarea patologiilor pancreatice și biliare[2,3].

Diagnosticul pozitiv

Evaluarea pacientului cu suspiciune de sindrom de malabsorbție începe cu anamneza și examenul clinic atent efectuate. Informațiile precum durata simptomatologiei, caracterul scaunului, factorii exacerbatori, asocierea unor simptome cum sunt durerea, meteorismul abdominal, dar și antecedentele personale patologice și heredo-colaterale ale pacientului pot orienta diagnosticul etiologic.

Din istoricul medical al pacientului, este necesară urmărirea antecedentelor de boală intestinală cronică, rezecții intestinale, chirurgie bariatrică, radioterapie abdominală, diabet zaharat tip 1 sau tiroidită autoimună (ca factori de risc pentru boala celiacă), pancreatită acută/cronică sau chirurgie pancreatică[2]. Antecedentele de ulcer peptic recurent pot indica prezența unui gastrinom sau a mastocitozei[2].

Diagnosticul pozitiv se stabilește prin coroborarea datelor clinice cu cele obținute în urma investigațiilor paraclinice menționate mai sus.

Clasificarea bolii

Sindroamele de malabsorbție sunt, mai degrabă, consecința unei game variate de afecțiuni medicale. Din punct de vedere fiziopatologic, acestea se clasifică în patru categorii principale:

- Malabsorbția globală – afectarea extinsă a mucoasei intestinale sau reducerea suprafeței de absorbție intestinală. De obicei, este afectată absorbția unei game largi de nutrienți. Un exemplu este boala celiacă[2].
- Malabsorbția selectivă – este afectată absorbția unui singur nutrient sau a unei game limitate de nutrienți. Un exemplu este anemia pernicioasă[2].
- Malabsorbția primară/congenitală – defecte congenitale ale sistemelor de transport membranar de la nivelul epiteliului intestinal[2].
- Malabsorbția dobândită – modificări dobândite ale mecanismelor de absorbție intestinală (boala Crohn, rezecții chirurgicale extinse, operații de bypass intestinal etc.)[2].

Diagnosticul diferențial

Având în vedere spectrul larg de cauze ale sindroamelor de malabsorbție, una dintre cele mai importante provocări este identificarea afecțiunii de bază.

La pacienții cu durere în etajul abdominal superior este necesar să se excludă o serie de afecțiuni precum infarctul miocardic, pericardita sau pneumonia[3].

Diagnosticul diferențial al bolii Whipple poate include scleroza sistemică, tuberculoza intestinală sau sarcoidoza, iar cel al limfangiectaziei primare intestinale, boala Crohn și pericardita constrictivă[3,11].

La pacienții tineri, cu diaree cronică din timpul copilăriei, diagnosticul diferențial include următoare afecțiuni: fibroza chistică, malabsorbția congenitală de glucoză-galactoză, insuficiența pancreatică, intoleranța la lactoză etc.[3].

Tratament

Managementul terapeutic al sindroamelor de malabsorbție are următoarele obiective:

- corectarea deficitelor nutriționale;
- tratamentul afecțiunii de bază;
- evitarea factorilor declanșatori (trigger);
- tratament simptomatic (de exemplu, pentru sindrom diareic).

Pacienții cu steatoree semnificativă pot necesita suplimentarea cu vitamine liposolubile[12]. Deficitul de vitamina D se asociază cu diminuarea absorbției intestinale de calciu și fosfat și, secundar, cu demineralizarea osoasă[12]. Pentru reducerea riscului de fracturi osoase se recomandă suplimentarea cu vitamina D_2, vitamina D_3 sau 25-hidroxi-vitamina D (calcifediol) și menținerea unor niveluri serice de 25-hidroxi-vitamina D ușor peste valorile normale (30-40 ng/ml)[12]. De asemenea, se pot administra forme 1-hidroxilate (alfa-calcidol) sau 1,25-dihidroxilate (calcitriol) ale vitaminei D. În aceste situații, se recomandă monitorizarea nivelului seric al 1,25-dihidroxi-vitaminei D și menținerea acestuia în intervalul normal[12]. La pacienții care primesc analogi ai vitaminei D (calcifediol, alfa-calcidol sau calcitriol) este, de asemenea, recomandată monitorizarea nivelului seric al calciului în primele săptămâni de tratament, pentru a evita apariția hipercalcemiei[12].

În cazul deficitului de vitamina E, se preferă administrarea unei forme specifice ale vitaminei E, respectiv, D-alfa tocoferol succinat, datorită absorbției intestinale superioare[12].

La pacienții cu malabsorbție de lipide poate fi necesară, de asemenea, suplimentarea cu calciu și magneziu. Administrarea de calciu poate contribui la prevenția nefrolitiazei, prin reducerea excreției renale de oxalat[12]. Pentru a permite legarea calciului de oxalat se recomandă administrarea suplimentelor de calciu în timpul meselor[12]. Suplimentele orale de magneziu pot exacerba sindromul diareic. Pentru a evita acest lucru se poate apela la administrarea parenterală intermitentă de magneziu[12].

Alți micronutrienți care trebuie suplimentați adesea la pacienții cu sindroame de malabsorbție sunt fierul, acidul folic, vitamina B_{12} și zincul[12]. Chiar și în absența documentării unor deficite micronutriționale, la pacienții cu malabsorbție cronică este prudentă administrarea zilnică a unui supliment multivitaminic, din cauza evoluției frecvent insidioase a acestor deficite[12].

Managementul terapeutic al pacienților cu sindroame de malabsorbție trebuie să se concentreze însă pe tratamentul afecțiunii de bază:

- SIBO – la acești pacienți se poate utiliza antibioterapia pentru a reduce creșterea bacteriană în intestinul subțire [12].
- Chirurgia bariatrică – deși malabsorbția macronutrienților apare rar după intervențiile chirurgicale

bariatrice, deficitele de micronutrienți apar frecvent și au cauze multiple[12]. Cele mai frecvente deficite relevante clinic după bypassul gastric includ tiamina, vitamina B_{12}, vitamina D, fierul și cuprul[12]. De asemenea, la acești pacienți este posibil să apară malabsorbția unor medicamente, cum este levotiroxina, fiind astfel necesare monitorizarea și ajustarea dozelor[12].

- Insuficiența pancreatică exocrină – la acești pacienți se recomandă aportul echilibrat de grăsimi și administrarea de enzime pancreatice exocrine[12].
- Boala celiacă – la acești pacienți se recomandă dieta fără gluten.
- Intoleranța la lactoză – se recomandă evitarea produselor lactate, administrarea de suplimente cu lactază și calciu (în cazul apariției deficitului de calciu)[3].
- Bolile inflamatorii intestinale – tratament cu derivați de 5-aminosalicilați, corticosteroizi, imunosupresoare sau terapii biologice.
- Sindromul Zollinger-Ellison – la acești pacienți se recomandă doze mari de inhibitori de pompă de protoni pentru a reduce secreția acidă gastrică. Tratamentul curativ rămâne tratamentul chirurgical[12].

Restricțiile dietetice (de exemplu, la pacienții cu boală celiacă, deficite izolate de dizaharidaze sau intoleranță la lactoză) pot conduce la restabilirea completă a funcției mucoasei intestinale și a stării nutriționale[12]. La pacienții cu malabsorbție de lipide care nu poate fi corectată prin tratamentul bolii de bază se recomandă reducerea consumului alimentar de grăsimi, la sub 40-50 g/zi[12]. Această măsură dietetică poate ameliora sindromul diareic. De asemenea, pentru a compensa pierderile calorice, la acești pacienți se pot administra suplimente de trigliceride cu lanț mediu[12].

În multe cazuri, tratamentul bolii de bază și intervențiile dietetice adecvate sunt suficiente pentru controlul sindromului diareic. Cu toate acestea, unii pacienți nu răspund eficient la măsurile terapeutice menționate anterior. În aceste cazuri se poate apela la administrarea de loperamidă sau difenoxilat cu atropină, pentru a încetini tranzitul intestinal și a îmbunătăți absorbția lichidelor și a electroliților[12]. Medicamentul de primă intenție este loperamida, datorită metabolizării semnificative la primul pasaj hepatic. De asemenea, loperamida nu traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică și rareori se asociază cu efecte secundare asupra sistemului nervos central. La pacienții cu sindrom de intestin scurt sau tranzit intestinal foarte rapid se pot utiliza formele lichide ale acestor medicamente, pentru a se evita dizolvarea incompletă a comprimatului[12].

Evoluție. Complicații

Complicațiile care pot apărea în cursul evoluției sindroamelor de malabsorbție sunt numeroase și includ:

- Malnutriție, scădere ponderală
- Osteomalacie, osteopenie, osteoporoză
- Deficite de vedere
- Dermatite
- Dezechilibre hidro-electrolitice
- Complicații hematologice: anemie, coagulopatie
- Complicații musculo-scheletale: întârzierea creșterii (la copii), rahitism, anomalii ale densității minerale osoase
- Complicații cardiace: aritmii
- Complicații neurologice: neuropatii periferice, ataxie
- Complicații endocrine: disfuncție paratiroidiană, oboseală cronică[3].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul pacienților cu sindroame de malabsorbție depinde de afecțiunea de bază. De obicei, sindroamele de malabsorbție nu reduc speranța de viață a pacienților. Cu toate acestea, în unele cazuri, malabsorbția severă, de lungă durată poate conduce la exitus. Ca exemple, menționăm diareea prelungită, cu dezechilibre hidro-electrolitice severe, sau perforațiile intestinale[3].

Malabsorbția cronică, în special malabsorbția de lipide, este un factor de risc pentru boli metabolice osoase și fracturi. Astfel, la acești pacienți se recomandă evaluarea periodică a densității minerale osoase[13].

De asemenea, la pacienții cu malabsorbție cronică, în funcție de etiologie, se recomandă monitorizarea periodică pentru detectarea precoce a unor deficite de vitamine și oligominerale. De exemplu, la pacienții cu malabsorbție de lipide se recomandă monitorizarea valorilor serice ale lipidelor liposolubile (A, D, E, K), dar și a vitaminei B_{12}[12]. Interpretarea valorilor plasmatice ale micromineralelor (crom, cupru, mangan, molibden, seleniu și zinc) necesită atenție din mai multe considerente: concentrațiile foarte scăzute în sânge sunt greu de măsurat cu precizie; nivelurile plasmatice nu reflectă neapărat concentrațiile tisulare; abaterile minore de la intervalele de referință, de obicei, nu sunt semnificative clinic[12]. Dintre acestea, cel mai frecvent se observă deficitul de zinc, motiv pentru care la pacienții cu malabsorbție cronică se poate monitoriza valoarea serică a zincului. Intervalul de timp la care se efectuează aceste dozări variază în funcție de etiologia sindromului de malabsorbție, dar și de tabloul clinic al pacientului[12].

DE REȚINUT

- În practica curentă, termenul „malabsorbție“se referă la afectarea atât a procesului de digestie, cât și a celui de absorbție intestinală.
- Malabsorbția poate fi globală sau selectivă.
- Cele mai frecvente manifestări clinice ale pacienților cu sindroame de malabsorbție sunt diareea cronică cu steatoree și scăderea ponderală, în ciuda aportului alimentar adecvat.
- Managementul terapeutic al sindroamelor de malabsorbție are următoarele obiective: corectarea deficitelor nutriționale, tratamentul afecțiunii de bază, evitarea triggerelor, tratament simptomatic (de exemplu, pentru sindromul diareic).
- Prognosticul pacienților cu sindroame de malabsorbție variază în funcție de etiologie.

Bibliografie

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. 11th ed. Elsevier. 2021;104:1667-1709.
2. Mason JB. Approach to the adult patient with suspected malabsobtion. UpToDate 2023. Disponibil online: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-suspected-malabsorption
3. Zuvarox T, Belletieri C. Malabsorbtion syndromes. StatPearls 2020. Accesibil online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553106/.
4. Owens SR, Greenson JK. The pathology of malabsorption: current concepts. *Histopathology.* 2007;50(1):64-82.
5. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract.* 2018;72(2):e14066.
6. Rinawi F, Iancu TC, Hartman C, et al. Fat malabsorption due to bile acid synthesis defect. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(3):190-2.
7. Goodman BE. Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ.* 2010;34(2):44-53.
8. Setchell KD, Heubi JE, Shah S, et al. Genetic defects in bile acid conjugation cause fat-soluble vitamin deficiency. *Gastroenterology.* 2013;144(5):945-955.
9. Fine KD, Ogunji F. A new method of quantitative fecal fat microscopy and its correlation with chemically measured fecal fat output. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(4):528.
10. Amann ST, Josephson SA, Toskes PP. Acid steatocrit: a simple, rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(12):2280.
11. Hammi S, Berrani H, Benouchen T, et al. A primary intestinal lymphangiectasia hiding the diagnosis of pleural and pericardial tuberculosis: a clinical observation. *Pan Afr Med J.* 2017;26:89.
12. Mason JB. Overview of the treatment of malabsorbtion in adults. UpToDate 2023. Accesibil online: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-malabsorption-in-adults
13. Mele C, Caputo M, Ferrero A, et al. Bone response to weight loss following bariatric surgery. *Front Endocrinol.* 2022;13:921353.

PARTEA a 5-a

Patologia hematologică

CAPITOLUL 48 **Anemiile feriprive** 763
Mihai Dumitru Porojan

CAPITOLUL 49 **Anemiile megaloblastice** 771
Adriana Albu
Anemiile megaloblastice prin deficit de vitamina B_{12} 771
Anemia megaloblastică prin deficit de acid folic 776

CAPITOLUL 50 **Anemiile hemolitice** 779
Vlad Pădureanu, Mircea-Cătălin Forțofoiu, Ileana-Diana Diaconu
Anemiile hemolitice autoimune și intravasculare 779
Anemiile hemolitice: defectele metabolice și membranare eritrocitare 786

CAPITOLUL 51 **Leucemiile acute și cronice** 796
Ondin I.R. Zaharia, Tiberiu Sultan
Leucemia acută mieloidă 796
Leucemia acută limfoblastică 800
Leucemia mieloidă cronică 803
Leucemia limfatică cronică 807

CAPITOLUL 52 **Policitemia vera și trombocitemia esențială** 811
Mihnea-Alexandru Găman, Camelia Cristina Diaconu

CAPITOLUL 53 **Limfoamele** 817
Anca Abu-Alhija Barău, Mircea-Cătălin Forțofoiu, Adrian Mita, Ileana-Diana Diaconu
Limfomul Hodgkin 817
Limfoamele non-Hodgkin 828

CAPITOLUL 54 **Sindroamele hemoragipare** 839
Purpura trombotică trombocitopenică 839
Mihaela Mocan
Purpura trombocitopenică idiopatică 846
Roxana Mihaela Chiorescu
Coagularea intravasculară diseminată 852
Sonia Irina Vlaicu

Capitolul 48
Anemiile feriprive

Mihai Dumitru Porojan

Definiție

Organizația Mondială a Sănătății definește anemia prin scăderea valorii hemoglobinei (Hb) sub valoarea de 13 g/dl la bărbați și 12 g/dl la femei. La femeia gravidă se consideră anemie scăderea Hb sub 11 g/dl.[1]

Anemia feriprivă este cel mai răspândit tip de anemie și apare ca urmare a deficitului de fier, și anume când depozitele scăzute de fier ale organismului nu mai reușesc să asigure producția normală de eritrocite. Cu alte cuvinte, anemia feriprivă este caracterizată de Hb sub limita normală, asociată cu un profil caracteristic al fierului. Echilibrul normal al fierului în organism este reglat astfel încât absorbția acestuia să compenseze constant pierderile. Morfologia eritrocitelor la acești pacienți este caracterizată de microcitoză și hipocromie, fapt ce reflectă un deficit cronic de fier în organism.[1,2]

Date epidemiologice

Prevalența anemiei feriprive este de 2-5% la bărbații adulți și femeile în post-menopauză și reprezintă cea mai frecventă formă de anemie la nivel global.[1,2] Pierderile de sânge menstrual reprezintă cauza principală a anemiilor feriprive la femeile în pre-menopauză.[1-3] Femeile pierd circa 500 mg de fier la fiecare naștere și între 4 și 100 de mg de fier la fiecare menstruație, astfel încât se dublează necesarul de fier absorbit compensator, prin comparație cu bărbații. De aceea este esențial ca deficitul de fier să fie constant diagnosticat și tratat, atât la mamă, cât și la copil. Țările care nu au o dietă bazată pe carne au o prevalență a anemiei feriprive de 6-8 ori mai mare, comparativ cu America de Nord și Europa.[1,2]

Etiopatogenie

În organismul uman există un conținut total de fier de aproximativ 3-4 g; eritrocitele și precursorii acestora din măduva osoasă conțin aproximativ 2,5 g de fier, restul găsindu-se în mioglobină și alte proteine; un sfert din cantitatea totală de fier este stocat sub formă de feritină și hemosiderină[3] (Fig. 1). La nivelul Hb, complexul fier-protoporfirină acționează ca un stabilizator al oxihemoglobinei, cu un rol important în oxigenarea țesuturilor.[2-7]

Organismul adult conține în medie 3-4 g de fier. Pierderile zilnice sunt infime (1-2 mg), similare cu aportul; transferina transportă fierul în special către precursorii eritroizi, eritrocitele conținând majoritatea fierului din organism, iar majoritatea fierului folosit pentru sinteza hemoglobinei este reciclat cu ajutorul macrofagelor, care distrug eritrocitele îmbătrânite, în special în splină, ficat și măduva osoasă, și reîncarcă transferina cu fier pentru a fi transportat din nou către celule.

Deficitul de fier este situația patologică în care organismul nu dispune de suficient fier pentru a produce Hb. El apare ca urmare a dezechilibrului dintre aportul alimentar de fier, eficiența absorbției acestuia și bolile care au drept consecință pierderea de fier.

La persoanele sănătoase, concentrația fierului din organism este controlată prin intermediul celulelor din mucoasa intestinului subțire proximal; la acest nivel se reglează absorbția, astfel încât să contracareze pierderile, un element-cheie fiind peptida numită hepcidină.

Absorbția fierului are loc la nivelul duodenului și a jejunului proximal. Fe^{2+} hemic (feros) provine din hemoglobina și mioglobina din carnea roșie, este forma ușor absorbabilă și este transportat din lumenul intestinal în celulele mucoasei intestinale cu ajutorul proteinei transportoare a hemului 1 (*Hem Carrier Protein*-1, HCP-1). Fe^{3+} non-hemic (feric) provine din alimentele vegetale (cereale), este forma majoritară, greu absorbabilă. Acesta este redus de către reductaza ferică de la nivelul marginii în perie a enterocitelor în Fe^{2+} (feros), care va fi transportat la nivel celular cu ajutorul transportorului pentru metale divalente 1 (*Divalent Metal Transporter 1*, DMT1). Absorbția fierului este controlată în principal de către hepcidină, o peptidă cu 25 de aminoacizi, sintetizată în ficat. Aceasta acționează prin reglarea activității feroportinei, o proteină de tip canal transmembranar. Hepcidina se leagă de feroportină, determinând internalizarea și degradarea sa la nivel lizozomal, cu inhibarea exportului de fier din celule în plasmă. Astfel, valorile crescute ale hepcidinei din prin determinarea valorii sideremiei *à jeun*, la 30 de minute și o oră după administrarea unei soluții orale de sulfat feros. În condiții normale, fierul seric ar trebui să crească cu cel puțin 50% față de valoarea *à jeun*.

Tabloul clinic

Anemiile ușoare sunt de cele mai multe ori asimptomatice, diagnosticul acestora fiind mai ales un diagnostic de laborator. Clinic, anemia feriprivă se instalează lent și evoluează progresiv, semnele și simptomele apar exponențial cu gravitatea anemiei, pacienții acuzând în principal astenie și scăderea capacității de efort. Astenia și fatigabilitatea sunt uneori disproporționate raportat la gradul anemiei, de aceea, pe lângă hipoxie, au fost propuse și alte mecanisme, cum ar fi alterarea funcției unor proteine care necesită fier în structura lor. Pacienții cu boli cardiovasculare concomitente pot prezenta agravarea simptomelor, cum ar fi dispneea sau angina pectorală, palpitații rezistente la tratament sau accentuarea simptomelor de ischemie arterială periferică.

Alte simptome relatate de pacienți sunt cefaleea, tinitusul, crampele musculare, disfagia la solide (este mai degrabă o complicație a anemiei feriprive și este secundară apariției unui inel caracteristic la joncțiunea hipofaringelui cu esofagul – sindromul Plummer-Vinson: anemie, glosită și inel esofagian), limba uscată și depapilată care determină glosodinie, stomatita angulară care determină durere, căderea părului, pica – apetitul compulsiv pentru produse nealimentare cum ar fi pământ, gheață, hârtie etc.[4-7] Peste jumătate dintre pacienții cu anemie feriprivă moderată sau severă suferă de pagofagie – nevoia compulsivă de a mastica gheață. Deși face parte din sindromul pica, totuși pagofagia se pare că are explicații mai complexe. Un studiu arată că gheața ar stimula circulația cerebrală și ar crește performanțele neurologice ale celor afectați sau că ar atenua simptomele secundare stomatitei și glositei. Peste o cincime dintre pacienți descriu intoleranța la frig.[10-11]

Modificările de la examenul obiectiv care pot fi constatate în anemia feriprivă sunt reprezentate de:

- paloare generalizată, tegumente uscate, descuamare tegumentară superficială fină;
- păr decolorat, friabil, căderea părului în cantitate mare asociată cu creșterea lentă;
- unghii friabile, cu striații sau mici excavații, cu deformarea lor concavă – coilonichie sau unghii în formă de linguriță;
- glosită atrofică sau glosita Hunter, aspectul limbii devenind lucios, depapilat;
- cheilită sau stomatită angulară, reprezentată de fisuri dureroase la unghiul buzelor;
- tahicardie și sufluri sistolice cardiace funcționale (în cazurile severe);
- splenomegalie – apare foarte rar, în cazul anemiilor severe, netratate.

Un rol important în diagnostic îl are anamneza, care trebuie să analizeze obiceiurile alimentare, statusul pre- sau postmenstrual, eventualele sarcini și antecedentele chirurgicale, pentru a obține un tablou complet și a identifica o posibilă cauză a lipsei de fier. În lipsa unor explicații evidente (menstruații abundente, sarcină, alăptare), întotdeauna se caută în mod activ cauza deficitului de fier.

Investigații paraclinice

Deși anamneza și examenul obiectiv oferă informații importante, anemia feriprivă este în primul rând un diagnostic de laborator. Deficitul de fier din organism poate fi pus în evidență utilizând markeri serici specifici. Aceștia sunt hemoleucograma, inclusiv numărul de reticulocite, frotiul periferic, sideremia, feritina serică, capacitatea totală de legare a fierului de către transferină, electroforeza hemoglobinei (în anumite situații de diagnostic diferențial, de exemplu cu talasemiile). Dintre aceștia, scăderea feritinei serice reprezintă cel mai fidel marker al deficitului de fier, în absența inflamației.[2,3,7]

Hemoleucograma oferă relații cu privire la severitatea anemiei și prezența deficitului de fier. Hb este scăzută sub valorile normale stabilite în funcție de vârstă și sex. Sub valoarea de 10 g/dl a Hb, microcitoza și hipocromia sunt constant prezente, atât pe frotiul periferic, cât și reflectate în indicii eritrocitari din hemoleucogramă. În deficitul cronic de fier, indicii eritrocitari sunt modificați astfel: apare scăderea volumului eritrocitar mediu (VEM), a hemoglobinei eritrocitare medii (HEM) și a concentrației eritrocitare medii de hemoglobină (CHEM). Trombocitele sunt adesea crescute peste 450 000/µl; această modificare se normalizează după debutul terapiei cu suplimente de fier. Leucocitele sunt, de obicei, în număr normal, dar este posibil să fie și ușor crescute. Reticulocitele sunt normale sau ușor scăzute.

Frotiul periferic evidențiază eritrocitele mici și decolorate (microcite, hipocrome). Anizocitoza, adică eritrocitele cu volume diferite pe același frotiu, și poikilocitoza, eritrocite cu forme diferite în procentaj de cel puțin 10%, sunt și ele prezente în anemia feriprivă, dar mai puțin exprimate față de alte anemii (talasemia, de exemplu). În formele severe, hipocromia extremă determină un aspect particular numit anulocitoză. Examinarea atentă a frotiului periferic aduce, deci, indicii mai precoce ale anemiei, înainte

TABELUL 2. Valorile de referință ale markerilor serici în deficitul cronic de fier

Marker	Valori normale	Comportamentul în cazul anemiei feriprive
Sideremia	33-193 µg/dl	Scade în deficitul de fier
Feritina serică	bărbați 30-400 ng/ml femei 13-150 ng/ml	Scade sub 12 ng/ml în anemia feriprivă, în absența inflamației
Transferina	2-3,6 g/dl	Crește în deficitul de fier Scade în anemia din bolile cronice, anemiile sideroblastice, anemiile hemolitice, supraîncărcarea cu fier, hemocromatoză
Saturația tranferinei	16-45%	Scade în deficitul de fier
Capacitatea totală de legare a fierului de către transferină (CTLF) (*transferrin iron-binding capacity* – TIBC)	300-360 µg /dl	Crește în deficitul de fier (determinarea ei izolată nu este utilă în screeningul deficitului de fier)
Protoporfirina eritrocitară	30 µg/dl	>100 µg/dl în deficitul de fier
Nivelul receptorului pentru transferina serică	4-9 µg/l	Crește rapid la pacienții cu eritropoieză deficitară de fier

de apariția modificărilor indicilor eritrocitari din hemoleucogramă. Aceștia se modifică la câteva luni de la depleția depozitelor tisulare de fier. Intermediar, apar populații celulare dismorfice, reflectate în indicatorul RDW *(red cell distribution width)*, acesta fiind considerat cel mai precoce indicator al deficitului de fier din frotiul periferic (este crescut).

Fierul seric (sideremia) se referă la fierul legat de transferină, în timp ce capacitatea totală de legare a fierului de către transferină (capacitatea totală de legare a fierului, CTLF) măsoară capacitatea totală de transport a transferinei. Raportul dintre sideremie și CTLF reprezintă saturația procentuală a transferinei. În mod normal, această saturație este de 30-50% și scade sub 10% în deficitul instalat.[7] În anemia feriprivă, sideremia este scăzută sub 30 µg/dl, iar în paralel se modifică și ceilalți parametri de laborator specifici deficitului de fier (Tabelul 2).

Nivelul *feritinei* este scăzut sub 12 ng/ml, capacitatea totală de legare a fierului este crescută, iar saturația procentuală este scăzută. Acest procent, calculat după formula de mai sus, semnifică faptul că, în mod normal, o treime din plasmă este saturată cu fier. Este util în diagnosticul diferențial al anemiilor hipocrome.

Măduva osoasă este bogată celular, cu predominanța eritroblaștilor.[7] Cu ajutorul aspiratului medular sau al biopsiei osteomedulare se pot aprecia depozitele de fier din celulele sistemului reticuloendotelial medular (hemosiderina) prin colorația Perls, cu albastru de Prusia, a frotiurilor obținute. Colorațiile care evidențiază depozitele de fier tisular sunt, alături de feritină, cea mai sensibilă metodă de diagnostic a deficitului de fier, dar sunt mai puțin accesibile și nu sunt necesare în diagnosticul uzual.

Alți indicatori ai deficitului de fier sunt reprezentați de nivelul protoporfirinei eritrocitare și al receptorului pentru transferină. Pe măsură ce cantitatea de fier medular scade, eritroblaștii vor exprima pe membrană mai mulți receptori pentru transferină; o parte din acești receptori vor fi eliberați și în plasmă, unde determină creșterea valorilor receptorului seric al transferinei, ca marker al deficitului medular de fier și al eritropoiezei deficitare (receptorii solubili de transferină, TfR). Nivelurile crescute de protoporfirină eritrocitară indică un deficit de fier necesar sintezei hemului.[7]

În Tabelul 2 sunt prezentate valorile de referință ale markerilor serici discutați.

Alături de aceste investigații diagnostice, prin analize de laborator se mai pot evalua pierderile urinare de fier: hemoglobinuria (în hemoglobinuria paroxistică nocturnă) sau hemosiderinuria, precum și pierderile digestive oculte (testul hemocult); se vor folosi și investigații paraclinice specifice cauzei care a dus la deficitul de fier (endoscopii digestive superioare și inferioare, endoscopii bronșice, tehnici imagistice etc.), având în vedere că 15% dintre cazurile de anemie feriprivă au ca substrat un cancer digestiv.[4-6] În cazul bărbaților cu anemie feriprivă și al femeilor în post-menopauză, ghidurile[11] recomandă continuarea investigațiilor pentru căutarea activă a sursei hemoragiei, pierderile digestive fiind mai frecvent oculte, comparativ cu alte localizări. Se recomandă endoscopia digestivă superioară și inferioară, urgența fiind determinată de simptome, dar, în cazul pacienților cu vârsta peste 60 de ani, efectuarea acestora se recomandă într-un interval de 14 zile. La femeile în premenopauză aceste investigații se recomandă dacă există simptome gastrointestinale sau antecedente familiale de cancer colorectal.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul anemiei feriprive se pune pe baza simptomelor și semnelor cu care se prezintă pacientul la medic (dar care sunt, în mare parte, nespecifice,

TABELUL 3. Clasificarea OMS a severității anemiilor în funcție de Hb

	Anemie ușoară (Hb g/dl)	Anemie moderată (Hb g/dl)	Anemie severă (Hb g/dl)
Femei neînsărcinate	11-11,9	8-10,9	sub 8
Femei însărcinate	10-10,9	7-9,9	sub 7
Bărbați	11-12,9	8-10,9	sub 8

comune tuturor anemiilor, cele caracteristice apărând doar în formele mai severe ale deficitului de fier) și pe baza analizelor de laborator. Algoritmul de diagnostic include măsurarea hemoleucogramei, a feritinei serice, a CTLF și a saturației transferinei, date prezentate mai sus.

Clasificarea severității anemiei

Organizația Mondială a Sănătății clasifică anemia în funcție de valoarea Hb, în trei stadii: ușoară, moderată și severă[3] (Tabelul 3). Clasificarea anemiei feriprive nu are un sistem bine stabilit. Dincolo de severitatea bazată pe datele de laborator, se poate clasifica deficitul de fier în deficit absolut – atunci când depozitele de fier ale organismului sunt scăzute sau epuizate – și deficit funcțional, atunci când depozitele sunt normale sau chiar crescute, dar fierul nu este corect utilizat (inflamații acute sau cronice).

Diagnosticul diferențial

Anemia feriprivă este singura anemie hipocromă caracterizată de hiposideremie, creșterea capacității totale de legare a fierului (CTLF) și depozite reduse de fier medular.[7]

Diagnosticul diferențial al anemiei feriprive se realizează cu alte anemii hipocrome.

Talasemiile se caracterizează prin poikilocitoză, care este foarte marcată, mai importantă decât cea din anemia feriprivă; hipocromia este și ea marcată, apare și de la valori ale Hb mai mari de 10 g/dl. În frotiul periferic apar frecvent anulocitele. Eritrocitele au punctații bazofile și există frecvent hiper-reticulocitoză. Fierul este normal sau crescut, iar depozitele medulare de fier sunt crescute. Studiul electroforetic al hemobglobinei evidențiază variantele anormale (Hb A_2 crescută) și se solicită în fața unei anemii cronice hipocrome microcitare, cu sideremie și feritină serică crescute.

Anemiile sideroblastice, grup de boli ale măduvei caracterizate de acumularea patologică de fier în mitocondriile precursorilor eritrocitari, se definesc prin asocierea Hb reduse cu fierul seric și feritina serică crescute. În măduva osoasă se evidențiază sideroblaști inelari, patognomonici pentru diagnosticul acestei forme de anemie.

Anemia din bolile cronice (anemia inflamatorie cronică) se caracterizează prin Hb moderat scăzută, sideremie scăzută cu deficit relativ de fier, acesta fiind blocat în sistemul reticulo-endotelial, ca urmare a inflamației cronice. CTLF este scăzută, feritina are valori normale sau crescute, iar rezervele medulare de fier sunt normale sau crescute. Receptorii pentru transferină au valori normale; toate aceste modificări denotă faptul că fierul este incorect folosit, iar răspunsul la tratamentul cu suplimente de fier va fi inexistent.

Tratament

Abordarea terapeutică a anemiei feriprive implică două aspecte: terapia etiologică (tratamentul cauzei care a dus la deficitul de fier) și terapia patogenetică prin substituție orală sau parenterală cu fier.

Obiectivul tratamentului îl reprezintă normalizarea Hb și a sideremiei, cu refacerea depozitelor de fier.

Tratamentul cu preparate orale de fier

Este de primă intenție, fiind eficient, ușor de administrat și cu costuri reduse. În prezent, pentru tratamentul oral se folosesc sulfat de Fe, gluconat de Fe, fumarat de Fe sau complexul fier-polizaharide (de exemplu fier polimaltozat). Doza ideală este de 200 mg fier elementar/zi, administrat cu două ore înainte sau după alimentație, dar unele studii arată că și dozele mai mici, chiar de 50 mg/zi, pot să fie benefice, reducând mult incidența efectelor adverse. Administrarea concomitentă cu anumite alimente este posibil să scadă absorbția fierului cu până la 50%, deoarece preluarea sa gastrointestinală este stimulată de mediul acid gastric; pe de altă parte, administrarea *à jeun* duce la creșterea efectelor adverse.

Durata tratamentului este de 3-6 luni, perioadă considerată necesară refacerii rezervelor de fier din organism; în prima lună se observă normalizarea treptată a valorilor Hb (dar normalizarea Hb poate dura între 6 și 12 săptămâni) și numai ulterior se realizează refacerea depozitelor de fier, reflectată în creșterea valorilor serice ale feritinei. Un tratament eficient presupune creșterea valorilor hemoglobinei cu 2 g/dl la 4-8 săptămâni de tratament.

La 10-20% dintre pacienți este posibil să apară reacții adverse de tipul constipației, diareei, grețurilor, pirozisului, meteorismului. În acest caz, se poate scădea doza de fier administrat sau se pot încerca alte preparate. Acidul folic, în doză de 5-10 mg/zi, se administrează pentru a preveni deficitul relativ, datorat eritropoiezei crescute, apărute ca urmare a tratamentului cu fier.[4-7]

Tratamentul cu fier injectabil

Tratamentul cu preparate injectabile de fier este rezervat următoarelor situații:

- sindroamele de malabsorbție intestinală;
- pierderile de sânge care depășesc absorbția dozelor orale;
- prezența unor boli digestive hemoragice: ulcer gastric activ, hemoragii digestive recente, colită ulcero-hemoragică - în care terapia orală cu fier este ineficientă;
- intoleranța și efectele adverse severe la preparatele orale.

În situația administrării preparatelor injectabile, înainte de începerea tratamentului, trebuie calculată doza de fier necesară fiecărui pacient, după formula Ganzoni: Deficitul de fier în mg = [greutatea corporală în kg × (Hb-țintă - Hb actuală în g/dl) × 0,24] la care se adaugă 500-1 000 mg de fier pentru refacerea rezervelor.

Se pot folosi următoarele preparate injectabile cu fier, calea de administrare fiind intravenoasă:

- Fier-sucroză - 100 mg/fiolă; se administrează în 3-4 prize săptămânale câte o fiolă/zi.
- Fier-carboximaltoză - fiole cu 100 sau 500 mg; au avantajul administrării într-o priză a unei cantități mai mari de fier, maxim 1 000 mg.
- Fier-izomaltoză - fiole cu 200, 500 sau 1 000 mg.
- Fier-gluconat-sucroză - 62,5 mg/fiolă; administrări săptămânale.
- Fier-poliglucoză-sorbitol - 510 mg/fiolă; două administrări săptămânale în total.

Tratamentul cu fier necesită controlul hemoleucogramei, sideremiei și feritinei la 2-4 săptămâni după tratament.[4-7] Criza reticulocitară, adică o creștere semnificativă a numărului de reticulocite, înseamnă regenerarea eritropoiezei, ca urmare a tratamentului de substituție, și apare la o săptămână de la debutul terapiei. Reticulocitoza maximă apare după 2-4 săptămâni de tratament.

Evoluție. Complicații

Evoluția anemiei feriprive se reflectă în cauzele care au dus la deficitul de fier din organism și în răspunsul la tratamentul cu fier. Diagnosticul corect și tratamentul specific al cauzei deficitului de fier asigură evoluția favorabilă a anemiei feriprive. În urma ameliorării valorilor Hb, sideremiei și feritinei ca urmare a tratamentului cu fier, dispar simptomele și semnele clinice de anemie feriprivă, majoritatea pacienților recuperându-se complet. Persistența deficitului de fier ca urmare a unei boli severe, ca de exemplu neoplaziile gastrointestinale, duce la o evoluție trenantă a anemiei feriprive și la apariția complicațiilor. Acestea sunt rezervate anemiilor severe și sunt consecința hipoxiei, cu afectarea, în special, a funcțiilor cardiovasculare, renale și cerebrale. În prezența anemiei severe apar sau se agravează semnele și simptomele insuficienței cardiace, ale ischemiei cerebrale și periferice, precum și ale insuficienței renale.

Scăderea performanțelor intelectuale, a capacității de muncă, a capacității de învățare, precum și dezvoltarea fizică și intelectuală deficitară (la copii) sunt, de asemenea, complicații ale anemiei cronice severe. Un caz particular îl reprezintă femeile însărcinate care, în prezența anemiei severe prin carența de fier, înregistrează o creștere semnificativă a mortalității și morbidității materno-fetale, mai ales în timpul nașterii.[4-7]

Prognosticul și monitorizarea bolii

În majoritatea cazurilor de anemie feriprivă, prognosticul este favorabil, derivând din evoluția și complicațiile bolii, în funcție de răspunsul la tratamentul cu fier, cu normalizarea valorilor Hb, sideremiei și feritinei serice. Dacă anemia feriprivă a apărut ca urmare a unei boli grave (de exemplu, neoplasmele tubului digestiv), prognosticul este rezervat, fiind cel al bolii de bază. Anemia cronică prin deficit de fier este rareori o cauză directă de deces. Pe de altă parte, este posibil ca anemia severă să agraveze unele condiții patologice asociate, de aici rezultând, indirect, și un prognostic mai rezervat. Moartea de cauză hipoxică a fost observată în unele situații, la pacienții care au refuzat o transfuzie de sânge din motive religioase.

Monitorizarea Hb, a sideremiei și feritinei reprezintă metodele de apreciere a eficienței terapeutice în anemia feriprivă, după cum am arătat mai sus. Din momentul normalizării Hb se consideră că mai este nevoie de încă trei luni de tratament *per os* pentru a reface depozitele de fier ale organismului.[10] Monitorizarea anemiei feriprive se realizează prin urmărirea concentrației Hb și indicilor eritrocitari într-un interval cuprins între trei luni și un an sau oricând la reapariția semnelor și simptomelor de boală. Dacă Hb nu este complet refăcută sau reîncepe să scadă în următorul an de la primul diagnostic al pacientului și/sau din momentul în care se consideră refăcute depozitele de fier, se poate considera că este prezentă o hemoragie ocultă persistentă, care trebuie căutată mai atent. Această strategie este bună dacă s-au corectat problemele de aport alimentar, dacă nu există un consum cronic de AINS și dacă pacientul este compliant la tratament.[4-6]

DE REȚINUT

- Anemia feriprivă este cea mai frecventă formă de anemie.
- Este catalogată de OMS drept o problemă globală de sănătate publică, 30% dintre femeile din grupa de vârstă 15-49 de ani suferind de anemie feriprivă la nivel mondial.
- În prezența feritinei reduse, indiferent de valoarea hemoglobinei, sunt necesare investigații pentru stabilirea cauzei.
- Toți pacienții cu anemie feriprivă trebuie să aibă stabilită cauza.
- După tratamentul cu fier, valorile de laborator trebuie să revină la normal; în caz contrar, se va căuta în continuare cauza persistenței anemiei.

Bibliografie

1. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444-454.
2. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. 2011 World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/85843.
3. Abbasi U, Abbina S, Gill A, et al. Role of iron in the molecular pathogenesis of diseases and therapeutic opportunities. *ACS Chem Biol.* 2021;16:945-972.
4. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021;70:2030-2051.
5. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2015;1:241-250.
6. Goddard AF, James MV, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60:1309-1316.
7. Hillman RS. Anemia prin deficit de fier și alte anemii hipoproliferative. În Fauci A, Longo D (Eds). Harrison – Principiile medicinei interne, Ed. 19, Editura All, 2022:698-706.
8. Hempel EV, Bollard ER. The evidence based evaluation of iron deficiency anemia. *Med Clin Noth Am.* 2016;100:1065-1075.
9. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorbtion and transport – un update. *Am J Hematol.* 2000;64:287-298.
10. Sonia Bouri, Martin J. Investigation of iron deficency anemia. *Clin Med.* 2018;18:242-244.
11. Harper JL. Iron deficency anemia. *Medscape Drugs & Diseases, Hematology.* 2021. Available at emedicine.medscape.com. Accesat 29 Aprilie 2023.

Capitolul 49
Anemiile megaloblastice

Adriana Albu

Definiție

Anemiile megaloblastice au ca substrat alterarea diviziunii și maturării celulare prin scăderea sintezei acizilor nucleici, în principal a ADN-ului, care duce la apariția megaloblastozei medulare, a eritropoiezei ineficiente și a macrocitozei periferice. În afară de modificările hematologice, anemiile megaloblastice au un răsunet general în organism, fiind afectate și alte țesuturi, în special cele cu regenerare celulară rapidă, cum sunt țesutul nervos, mucoasa digestivă și cea uterină.[1,2]

Epidemiologie

Prevalența anemiei megaloblastice nu este cunoscută exact, existând variații între populațiile din diferite zone geografice, legate de anumite obiceiuri alimentare, particularități socioculturale, suplimentarea cu acid folic a alimentelor etc.[3] Un studiu efectuat în Olanda a identificat 7,5% cazuri de anemie macrocitară dintr-un total de 3 000 de pacienți diagnosticați cu anemie.[4] Anemia megaloblastică este mai frecventă la vârstnici, în mod special la cei instituționalizați.[3]

Etiopatogenie

Megaloblaștii sunt precursori de mari dimensiuni ai globulelor roșii, care prezintă un nucleu mare, cu cromatina laxă (aspect de nucleu tânăr) și asincronism nucleo-citoplasmatic, din cauza maturării nucleare întârziate prin sinteza defectuoasă de ADN. În schimb, la nivelul citoplasmei, sinteza hemoglobinică este nealterată, secreția de ARN fiind normală. Megaloblastoza este consecința asincronismului de maturare nucleo-citoplasmatic, la care se asociază blocarea sau încetinirea diviziunii celulare. Dispoieza medulară interesează toate liniile celulare medulare. Megaloblaștii au o viabilitate scăzută, fiind distruși intramedular, ceea ce face ca eritropoieza să fie ineficientă, cu scăderea numărului de reticulocite și hematii, iar în evoluție, cu asocierea leucopeniei și trombocitopeniei. În circulație sunt identificate macrocite, alături de megaloblaști și leucocite polimorfonucleare hipersegmentate. Intraeritrocitar se pot constata corpii Howell-Jolly (fragmente reziduale de cromatină nucleară). Dacă se asociază carența de fier, nu apare macrocitoza.[2,3,5]

Cauzele care perturbă biosinteza de ADN și determină anemie megaloblastică sunt numeroase (Tabelul 1).[2,3,5]

Cele mai frecvente cauze de anemie megaloblastică sunt deficitul de vitamina B_{12} și/sau de acid folic.

TABELUL 1. Cauzele anemiei megaloblastice

Deficitul de vitamina B_{12} și acid folic (vitamina B_9)
Deficitul de vitamina B_1 sau B_6 (rar)
Deficitul de cupru
Boli ereditare care determină tulburări metabolice ce alterează sinteza de ADN : • Anemia megaloblastică refractară cu răspuns la tiamină [boală autozomal recesivă în care la anemie se asociază diabetul zaharat și surditatea precoce. Mutația interesează gena care codează transportorul tiaminei (SLC19A2)] • Anemia megaloblastică refractară cu răspuns la piridoxină • Aciduria orotică • Sindromul Lesch-Nyhan • Leucemia eritroidă pură (sindromul Di Guglielmo)
Medicamente care interferează cu sinteza de ADN: hidroxiuree, metotrexat, alopurinol, anticonvulsivante, antiretrovirale, antiacide și inhibitori de pompă de protoni, contraceptive orale, penicilină, eritromicină, cloramfenicol, trimetoprim etc.

ANEMIILE MEGALOBLASTICE PRIN DEFICIT DE VITAMINA B_{12}

Epidemiologie

În populația generală, prevalența anemiei prin deficit de vitamina B_{12} a fost estimată la aproximativ 1-2% din totalul cazurilor diagnosticate cu anemie. Prevalența crește însă semnificativ la populația vegetariană, dar și la vârstnici.[2,3]

Cea mai frecventă anemie prin deficit de vitamina B_{12} este anemia pernicioasă (20-60% din cazuri), cauzată de gastrita atrofică autoimună, care duce la scăderea factorului intrinsec (FI).[6,7]

Etiologie

Cauzele anemiilor prin deficit de vitamina B_{12} sunt numeroase (Tabelul 2) dar, de departe, cea mai frecventă este anemia pernicioasă cauzată de scăderea nivelului de vitamina B_{12}, secundar alterării secreției factorului intrinsec la nivel gastric, în prezența unei gastrite autoimune atrofice.[2,3,5,7]

Patogenie

Complexul vitaminelor B_{12} include metilcobalamina, adenozilcobalamina, ciancobalamina și hidroxicobalamina. Necesarul de vitamina B_{12} este asigurat de aportul exogen. Alimentele cele mai bogate în vitamina B_{12} sunt ficatul, peștele, ouăle și produsele lactate. Dietele vegane sunt sărace în vitamina B_{12}. Aportul zilnic recomandat este de 2,4 µg. Vitamina B_{12} ingerată se leagă de factorul R secretat de glandele salivare. La nivelul duodenului și jejunului, vitamina B_{12} este clivată de factorul R sub acțiunea enzimelor pancreatice și se atașează de FI, glicoproteină secretată de celulele parietale gastrice. Noul complex se leagă de receptorii din ileonul terminal, care permit absorbția vitaminei B_{12}. În ficat se stochează 2-3 g de vitamina B_{12}, cantitate suficientă pentru 2-4 ani.

Formele active ale vitaminei B_{12} sunt metilcobalamina și adenozilcobalamina. Metilcobalamina este esențială pentru remetilarea homocisteinei la metionină, sub acțiunea metilsintetazei. Ca produs secundar al acestei reacții, metiltetrahidrofolatul este transformat în tetrahidrofolat, care ulterior este convertit la produși intermediari, care contribuie la sinteza bazelor pirimidinice din structura ADN. Deficiența vitaminei B_{12} face ca homocisteina să se acumuleze, deoarece nu poate fi transformată în metionină. În același timp, este alterată formarea bazelor pirimidinice, ceea ce duce la scăderea sintezei de ADN și apariția anemiei megaloblastice. Concomitent se produce o perturbare a metabolismului altor celule cu proliferare rapidă, cum sunt celulele mucoasei digestive și ale celei uterine. Vitamina B_{12} are, de asemenea, rol de cofactor al enzimei metilmalonil-CoA-mutaza, care convertește metilmalonil-CoA (complexul coenzima A + acid metilmalonic) la succinil-CoA. Deficitul vitaminei B_{12} împiedică activarea metilmalonil-CoA-mutazei, cu acumularea acidului metilmalonic. Se consideră că nivelurile ridicate de acid malonic și homocisteină contribuie la alterarea mielinei și apariția manifestărilor neurologice. În ansamblu, acestea sunt consecința degenerării subacute combinate a măduvei spinării, creierului și nervilor periferici, care determină tulburări ale sensibilității și motricității, precum și ale funcției de coordonare.[6,8]

TABELUL 2. Cauzele anemiilor prin deficit de vitamina B_{12}

Deficit de aport alimentar – foarte rar (dietă exclusiv vegetariană de aproximativ 3 ani)
Deficit de absorbție Absența FI: • Absența congenitală a FI • Gastrectomie Sinteza unui FI inactiv biologic (anemie pernicioasă congenitală) Deficit de FI: gastrită atrofică autoimună (anemie pernicioasă Biermer) cu anticorpi anti-FI sau anti-celulă parietală gastrică Insuficiență de absorbție intestinală: • Sindromul Zollinger-Ellison • Enteropatie glutenică • Boala Crohn • Ileită regională • Rezecția ileonului terminal • Tuberculoză intestinală • Insuficiență pancreatică • Malabsorbție indusă de medicamente (neomicină, colchicină, antiacide etc.) • Infestație cu *Diphylobotrium latum* (consum de vitamina B_{12}) • Competiție bacteriană: diverticuloză, ansă oarbă, stricturi multiple, sclerodermie etc. • Malabsorbție ereditară a vit. B_{12}: boala Imerslund (absența/disfuncția receptorilor ileali pentru complexul FI-vitamina B_{12} cu alterarea absorbției vitaminei B_{12})
Tulburări de metabolizare a vitaminei B_{12} • Congenitale: acidurie metilmalonică • Dobândite: hepatopatii cronice
Necesar crescut de vitamina B_{12} • Hipertiroidism • Boli mieloproliferative • Neoplazii

FI, factor intrinsec

În anemia pernicioasă se produc două tipuri de anticorpi: anti-FI și împotriva celulei parietale gastrice. Anticorpii anti-celule parietale gastrice declanșează o reacție inflamatoare autoimună la nivelul mucoasei gastrice, care duce la reducerea FI și, în consecință, a absorbției de vitamina B_{12} și la apariția gastritei atrofice. Rolul infecției cu *Helicobacter pylori (H. pylori)* în apariția anemiei pernicioase nu este complet elucidat. *H. pylori* determină gastrită superficială, cu distrugerea celulelor parietale și atrofie gastrică, ducând la scăderea FI. La persoanele predispuse genetic, infecția cu *H. pylori* produce autoanticorpi. Reacția imunitară este îndreptată împotriva ATP-azei H^+/K^+ celulare și duce la apariția aclorhidriei. Anemia prin deficit de absorbție a fierului, secundară aclorhidriei, poate să preceadă (cu ani) instalarea deficitului vitaminei B_{12}. De aceea, la pacienții cu deficit de fier fără o cauză evidentă este indicată explorarea stomacului, pentru depistarea posibilei gastrite atrofice autoimune.[2,3,7]

Tabloul clinic

Simptomatologia

Frecvent, anemia megaloblastică este diagnosticată întâmplător la un examen de laborator uzual, deoarece, instalându-se progresiv, este bine tolerată și rămâne asimptomatică o lungă perioadă. Simptomele apar, de obicei, numai în formele severe de anemie.

Anemia pernicioasă debutează, de regulă, după vârsta de 30 de ani (mai frecvent după 60 de ani) și afectează în mod egal ambele sexe.

Simptomele sunt cele comune ale anemiilor, și anume astenie, cefalee, tulburări de concentrare, palpitații. La acestea se asociază manifestări gastrointestinale (glosodinie, senzația de arsură la nivelul limbii, dureri epigastrice, sațietate precoce, balonare, diaree) și neurologice (tulburări ale sensibilității termice și dureroase sau ale celei profunde, tulburări de coordonare, tulburări motorii și diverse grade de tulburări cognitive până la demență). Manifestările neurologice pot să apară chiar în absența macrocitozei, de aceea este indicat ca în cazurile în care ele pot fi explicate prin deficitul de vitamina B_{12} să se realizeze dozarea acesteia.

Anamneza poate aduce date importate pentru etiologia anemiei megaloblastice: gastrectomie (depleția apare la 1-2 ani post-intervenție), bypass gastric sau rezecție ileală în antecedente, ori o dietă vegană în ultimele luni. Prezența diareii și a semnelor de malabsorbție poate orienta spre boala Crohn sau enteropatia glutenică.[1,2,6,7]

Examenul obiectiv

Examenul obiectiv pune în evidență paloarea, care poate avea tentă icterică, limba roșie cu papile atrofiate (aspect de glosită Hunter), iar la palparea abdomenului se decelează frecvent splenomegalie și uneori hepatomegalie. Examenul neurologic poate evidenția modificările senzitive, motorii și de coordonare menționate, ce realizează tabloul de scleroză subacută combinată. Se constată pierderea sensibilității vibratorii și proprioceptive, iar testul Romberg este pozitiv. Mai rar, sunt întâlnite tulburări vizuale prin atrofia nervului optic.[1,2,6]

Examinările complementare

Examinarea morfologică a sângelui periferic

- Hemoleucograma pune în evidență o anemie macrocitară (volumul eritrocitar mediu >100 fl), normocromă;
- Tabloul sangvin evidențiază macrocitoză, megaloblaști și polimorfonucleare hipersegmentate;
- Determinarea reticulocitelor indică o valoare scăzută;
- În formele severe de anemie se asociază leucopenie și trombocitopenie.

Examinarea măduvei hematoformatoare

Examinarea punctatului medular nu este indicată uzual, ci numai în cazurile în care celelalte examinări nu sunt concludente. Medulograma se caracterizează prin aspectul de hiperplazie și megaloblastoză pe toate seriile celulare mieloide: megaloblastoză eritrocitară cu raportul nucleo-citoplasmatic scăzut și asincronism de maturație nucleo-citoplasmatic. Precursorii granulocitari sunt de talie mare, cu hipersegmentare nucleară. Se asociază megacariocite cu nucleu hipersegmentat. Sideroblaștii sunt în număr crescut.

Examinările pentru diagnosticarea deficitului de vitamina B_{12}

Confirmarea deficitului se realizează prin dozarea concentrației serice a vitaminei B_{12}. Se indică dozarea concomitentă a acidului folic, pentru a exclude un deficit asociat. O concentrație a vitaminei B_{12} <200 pg/ml este considerată patologică. Valorile cuprinse între 200 și 300 pg/ml sunt interpretate ca fiind la limita normalului, iar confirmarea deficitului de vitamina B_{12} necesită dozarea acidului metilmalonic și a homocisteinei. Deficitul de vitamina B_{12} este însoțit de creșterea atât a acidului metilmalonic, cât și a homocisteinei. Deoarece în cazul deficitului de acid folic, homocisteina este crescută, iar acidul metilmalonic este scăzut, aceste determinări pot servi și pentru diferențierea celor două tipuri de anemie megaloblastică. Trebuie să ținem cont că acidul metilmalonic poate fi crescut și în insuficiența renală cronică, situație în care dozarea sa își pierde valoarea diagnostică pentru confirmarea tipului de anemie megaloblastică.

Dozarea holotranscobalaminei, forma activă a vitaminei B_{12}, a devenit posibilă în anumite laboratoare, având sensibilitate și specificitate mai mari decât dozarea cobalaminei serice totale. Valoarea normală este de 35-171 pmol/l.

Examinările pentru diagnosticarea cauzei deficitului de vitamina B_{12}

Prezența anticorpilor anti-FI indică anemia pernicioasă. Acest test are sensibilitate mai redusă (pozitiv la 60% din pacienții cu anemie pernicioasă), dar specificitate mai mare decât dozarea anticorpilor anti-celulă parietală gastrică. Aceștia din urmă pot fi identificați la 90% dintre pacienții cu gastrită autoimună, dar apar și în alte boli autoimune, cum sunt tiroidita autoimună, boala Addison, diabetul zaharat de tip 1 sau la persoane normale.[1,7,9] În prezența

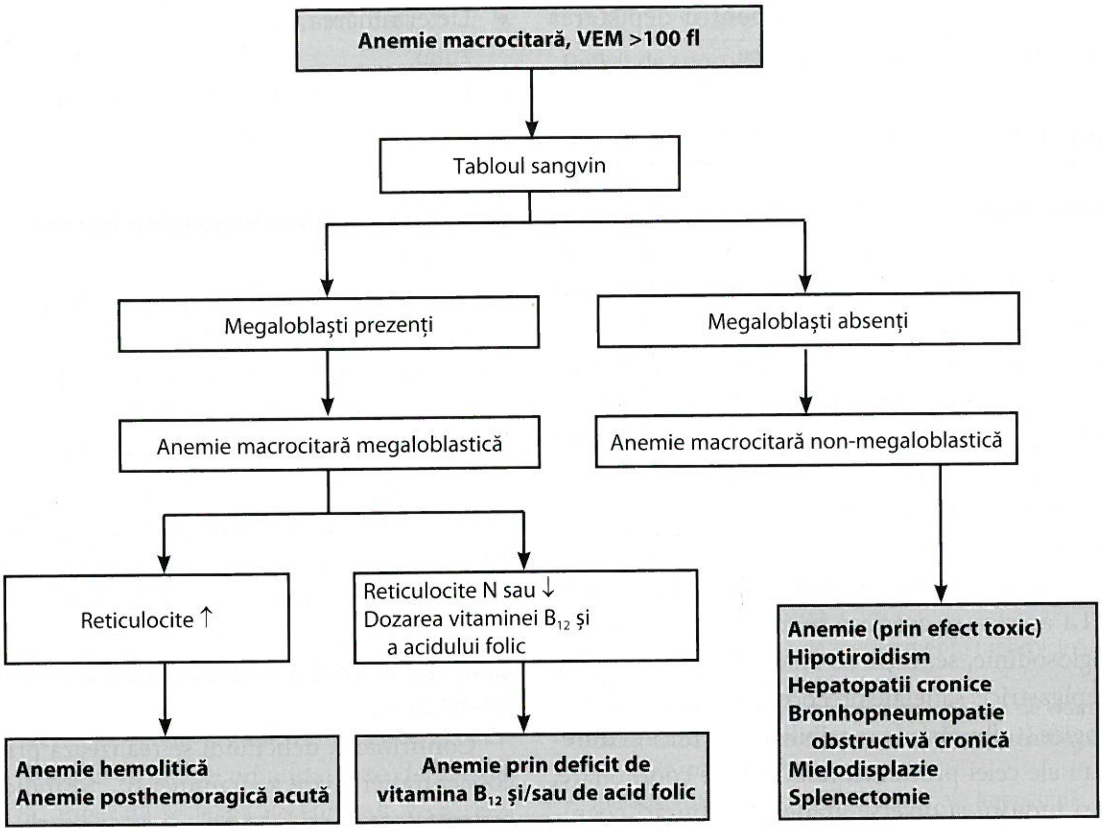

Anemie macrocitară, VEM >100 fl
Tabloul sangvin
Megaloblaşti prezenţi
Megaloblaşti absenţi
Anemie macrocitară megaloblastică
Anemie macrocitară non-megaloblastică
Reticulocite ↑
Reticulocite N sau ↓
Dozarea vitaminei B12 şi a acidului folic
Anemie hemolitică
Anemie posthemoragică acută
Anemie prin deficit de vitamina B12 şi/sau de acid folic
Anemie (prin efect toxic)
Hipotiroidism
Hepatopatii cronice
Bronhopneumopatie obstructivă cronică
Mielodisplazie
Splenectomie

FIGURA 1. Algoritmul de diagnostic diferenţial în anemia macrocitară

suspiciunii de anemie pernicioasă, este indicată dozarea anticorpilor anti-FI, indiferent de valorile serice ale vitaminei B_{12}.

Pentru determinarea deficitului de FI se poate utiliza şi testul Schilling. Acesta presupune administrarea vitaminei B_{12} marcate cu Co radioactiv şi apoi saturarea organismului cu 1 000 µg de vitamina B_{12} şi măsurarea radioactivităţii urinare la 48 de ore de la iniţierea testului. Rezultatul normal presupune eliminarea a 10-30% din Co radioactiv, în timp ce în deficitul de vitamina B_{12}, eliminarea se reduce la 7-8%. Testul se foloseşte foarte rar, în prezent fiind înlocuit de dozarea vitaminei B_{12} şi a anticorpilor anti-FI.[7]

Gastroscopia poate pune în evidenţă gastrita atrofică şi eventualele ei complicaţii, ulcerul sau cancerul gastric. Gastrita atrofică este însoţită de creşterea nivelului gastrinei serice şi scăderea pepsinogenului I seric. La pacienţii cu gastrită autoimună, atrofia interesează zona cardială şi fundică, de obicei fiind respectat antrul gastric.[1,7]

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv este sugerat de tabloul clinic de anemie şi manifestările deficitului de vitamina B_{12} şi este confirmat de examenul hematologic, care evidenţiază anemia macrocitară cu megaloblastoză şi reticulopenie asociate deficitului de vitamina B_{12}. În anemia pernicioasă sunt prezenţi anticorpii anti-FI şi anti-celulă parietală gastrică şi gastrita atrofică autoimună cu aclorhidrie.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial este complex şi presupune, iniţial, diferenţierea de alte tipuri de anemii (microcitare sau normocitare).

În cadrul anemiilor macrocitare se impune diferenţierea de *anemiile macrocitare non-megaloblastice*, cum sunt anemia hemolitică şi anemia posthemoragică acută. În aceste două situaţii, reticulocitele sunt crescute, spre deosebire de anemia megaloblastică, în care sunt scăzute.

Macrocitoza fără megaloblastoză se poate întâlni şi în bolile cronice hepatice sau în consumul cronic de alcool, prin efectul toxic al acestuia (chiar în absenţa deficitului de acid folic), post-splenectomie, în caz de aplazie medulară sau sindrom mielodisplazic. În aceste situaţii nu se constată megaloblaşti la examenul frotiului sangvin şi al măduvei osoase.

O serie de medicamente pot duce la macrocitoză prin mecanisme variate şi doar parţial elucidate. Metotrexatul intervine în metabolismul acidului folic, inhibând dihidrofolat reductaza şi, în consecinţă, formarea acidului tetrahidrofolic, necesar sintezei de acizi nucleici. Alte medicamente care interferează cu metabolismul acidului folic sunt hidroxiureea, 5-fluoro-uracilul, trimetoprim/sulfametoxazolul, pirimetamina și fenitoina. Absorbția de acid folic poate fi perturbată de metformină și colestiramină.

Medicația antiretrovirală cu inhibitori de reverstranscriptază (lamivudină, stavudină, zidovudină) interferează cu sinteza de ADN și poate produce megaloblastoză.

Algoritmul de diagnostic diferențial în anemia macrocitară este prezentat în Fig. 1.

Trebuie luată în considerare și posibilitatea unei false macrocitoze în caz de hiperglicemie, leucocitoză importantă sau în prezența crioaglutininelor. În condiții de hiperglicemie, sângele este mai concentrat și diluția care se efectuează pentru măsurarea volumului eritrocitar cauzează balonizarea celulelor. Leucocitoza importantă mărește turbiditatea probelor și perturbă estimarea automată a volumului eritrocitar. Crioaglutininele favorizează aglutinarea hematiilor, dând falsa impresie de creștere în dimensiuni a acestora.[1,2,6,7]

Anemia prin deficit de vitamina B_{12} trebuie diferențiată de *alte anemii macrocitare megaloblastice*. În afară de anemia prin deficit de acid folic, intră în discuție și alte cauze, care sunt menționate în Tabelul 1.

În cadrul anemiilor prin deficit de vitamina B_{12}, este necesar să precizăm cauza acestui deficit. Cel mai frecvent este vorba de anemia pernicioasă, dar, în funcție de contextul clinic dat, pot fi luate în considerare alte cauze mai rare: expunerea repetată la protoxidul de azot, utilizat ca anestezic, care poate inactiva vitamina B_{12}, infestația cu *Diphyllobotrium latum*, care consumă în exces vitamina B_{12}, precum și tulburările ereditare ale metabolismului vitaminei B_{12}.[1,3]

Tratament

Măsuri preventive

La persoanele cu o dietă vegană care, de regulă, nu asigură aportul suficient de vitamina B_{12}, este necesară suplimentarea constantă pe cale orală.

La pacienții simptomatici cu forme severe se administrează, inițial, transfuzie de sânge, deoarece administrarea de vitamina B_{12} nu dă rezultate imediat.

Tratamentul se poate asigura atât *per os*, cât și parenteral. Se poate administra, de asemenea, sublingual sau intranazal. La pacienții cu manifestări neurologice, tratamentul se inițiază întotdeauna parenteral.

Administrarea parenterală

Există scheme și doze diferite de administrare, dar toate conțin o perioadă inițială de atac (administrare mai frecventă) și una de întreținere, în care crește intervalul între administrări.

O schemă clasică presupune administrarea a 100 µg/zi până la obținerea crizei reticulocitare (7-10 zile), apoi 100 µg/zi, de două ori pe săptămână, până la normalizarea tabloului hematologic (4 săptămâni), apoi 100-200 µg/lună până la înlăturarea cauzei sau, uneori, toată viața.

În formele severe cu afectare neurologică se pot administra 1 000 µg de hidroxicobalamină intramuscular de 1-4 ori/săptămână, până la corectarea parametrilor hematologici, ulterior 1 000 µg de hidroxicobalamină intramuscular o dată pe lună, durata tratamentului fiind determinată de cauza anemiei. Dacă aceasta este corectabilă, tratamentul se poate întrerupe după normalizarea parametrilor hematologici.

În anemia pernicioasă, tratamentul se continuă toată viața, cu 1 000 µg de vitamina B_{12} intramuscular, o dată pe lună sau o dată la două luni.

Administrarea *per os*

În formele ușoare de anemie și în absența manifestărilor neurologice, vitamina B_{12} se poate administra pe care orală, 1 000-2 000 µg pe zi. Absorbția se realizează printr-un efect de masă, independent de factorul intrinsec. Administrarea orală este indicată ca doză de întreținere la pacienții care nu tolerează administrarea injectabilă.

Este posibilă și administrarea sub formă de comprimate sublinguale, potrivită pacienților cu malabsorbție intestinală.

În cazul unui răspuns favorabil la tratament, se constată creșterea reticulocitelor (criza reticulocitară) după 7-10 zile de administrare a vitaminei B_{12}.[1,3]

Evoluție. Complicații

Evoluția anemiei sub tratament este favorabilă, modificările hematologice se remit în general după 6 săptămâni. Simptomele neurologice persistă timp de mai multe luni, iar uneori sunt ireversibile.

Complicațiile diferă în funcție de cauza deficitului de vitamina B_{12}. Cea mai severă complicație este cancerul gastric (neuroendocrin, adenocarcinom), al cărui risc crește semnificativ în anemia pernicioasă.[1,3,7]

ANEMIA MEGALOBLASTICĂ PRIN DEFICIT DE ACID FOLIC

Acidul folic este o vitamină liposolubilă din grupul vitaminelor B, numită vitamina B_9. În practică, folații reprezintă forma de vitamină B_9 naturală care se găsește în alimente, în timp ce acidul folic este forma sintetică a acestei vitamine, folosită în suplimente alimentare sau la fortificarea anumitor alimente, fiind o moleculă stabilă chimic.[1,10]

Epidemiologie

Deficitul de acid folic este, în general, rar întâlnit. De obicei nu este izolat, ci se asociază unor carențe nutriționale multiple. Prevalența sa crește la vârstnicii instituționalizați, în alcoolismul cronic, prin aportul inadecvat și/sau malnutriție, și în perioada sarcinii și alăptării.[9]

Etiologie

Deficiența de acid folic poate fi determinată de cauze multiple:

- Aportul insuficient
- Prepararea inadecvată a alimentelor
- Boli ale intestinului ce reduc absorbția intestinală a acidului folic (celiachie, sprue tropical, sindromul de intestin scurt, amiloidoză, ischemie mezenterică)
- Scăderea acidității gastrice, prin gastrită cu aclorhidrie sau bypass gastric (reduce absorbția intestinală a acidului folic)
- Medicamente care interferează cu absorbția sau metabolizarea acidului folic: metotrexat, fenitoină, sulfasalazină și trimetoprim
- Alcoolismul (consumul >80 g de etanol/zi a fost asociat cu scăderea absorbției jejunale și creșterea eliminării renale de acid folic)
- Sarcina, anemia hemolitică și hemodializa (necesar crescut de acid folic).
- Deficitul de vitamina B_{12}
- Alterări congenitale ale enzimelor implicate în metabolismul acidului folic.[1,9,11]

Patogenie

Tetrahidrofolatul, metabolitul activ al acidului folic, este indispensabil pentru sinteza acizilor nucleici. Acidul folic este prezent în cantități mai mari în vegetalele cu frunze verzi (spanac, broccoli, mazăre), citrice și ficat. Absorbția acidului folic se realizează în jejun. Cea mai mare parte a folatului este prezent în organism sub forma inactivă de metiltetrahidrofolat. Odată intrat în celulă, acesta se demetilează, transformându-se în forma activă de tetrahidrofolat. Vitamina B_{12} servește drept cofactor în această reacție. În absența ei, acidul folic intră în celule în formă inactivă. Deoarece generarea tetrahidrofolatului activ este cuplată cu conversia homocisteinei în metionină, carența vitaminei B_{12} este urmată de creșterea homocisteinei și deficitul de metionină.

Acidul folic are un rol esențial în formarea unor coenzime care intervin în sinteza bazelor purinice și pirimidinice și a nucleoproteinelor. În consecință, carența de acid folic va avea repercusiuni, în primul rând asupra țesuturilor cu proliferare rapidă, așa cum sunt măduva hematoformatoare și mucoasa tractului gastrointestinal.

Necesarul zilnic este de 200 µg, iar o alimentație echilibrată asigură, în general, un aport de 250-300 µg/zi. La femeile însărcinate, aportul recomandat este aproximativ 400 µg/zi.

Acidul folic se stochează în ficat (aproximativ 5 mg de acid folic), iar în lipsa aportului adecvat, carența de acid folic se instalează în aproximativ 8-16 săptămâni.[1,10]

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale deficitului de acid folic se suprapun, în mare parte, celor din deficitul de vitamina B_{12}, exceptând manifestările neurologice. Se pot asocia însă depresia și declinul cognitiv progresiv.[1,3]

Examinările complementare

Examinarea morfologică a sângelui periferic

- Hemoleucograma confirmă prezența anemiei, indicii eritrocitari și evidențiază macrocitoza.
- Tabloul sangvin pune în evidență eritrocite de dimensiuni mari și/sau megaloblaști și neutrofile hipersegmentate.
- Reticulocitele sunt scăzute.

Examinarea măduvei hematoformatoare

Puncția aspirativă medulară nu este obligatorie pentru diagnosticul acestui tip de anemie. Dacă totuși este efectuată din alte rațiuni, se evidențiază o măduvă hipercelulară, cu megaloblastoză pe toate seriile mieloide, aspect asemănător celui din anemia prin deficit de vitamina B_{12}.

Examinările pentru diagnosticarea deficitului de acid folic

- Valorile acidului folic seric sunt dozate în mod obișnuit în practică, dar trebuie să ținem cont că sunt influențate semnificativ de aportul recent de acid folic. În consecință, este posibil să obținem o valoare fals crescută în urma ingestiei recente de acid folic, care să mascheze un deficit real, dar și rezultate fals scăzute în condiții de anorexie, după medicația anticonvulsivantă sau în perioada sarcinii.

Valorile normale ale acidului folic sunt >4 ng/dl, cele *borderline* sunt cuprinse între 2 și 4 ng/dl, iar deficitul net este indicat de valori <2 ng/ml. În cazul unor niveluri ușor scăzute, deficitul de acid folic este confirmat în prezența unor valori normale ale vitaminei B_{12} și ale acidului metilmalonic și crescute ale homocisteinei. În situația în care vitamina B_{12} este deficitară, atât acidul metilmalonic, cât și homocisteina au valori crescute.[1]

În practică, este necesară determinarea concomitentă a acidului folic și a vitaminei B_{12}. În cazul deficitului asociat de vitamina B_{12} și acid folic, administrarea numai de acid folic nu poate stopa afectarea neurologică cauzată de lipsa vitaminei B_{12}, chiar dacă tabloul hematologic se ameliorează.

- Acidul folic eritrocitar este considerat un indicator al statusului tisular al acidului folic extins la durata de viață a eritrocitului și este considerat un marker pe termen lung al statusului acidului folic. O valoare mai mică de 340 nmol/l (150 ng/ml) confirmă deficitul clinic de folat.[1,11] Dozarea sa este indicată în situația în care există suspiciune mare de anemie prin deficit de acid folic, iar dozarea serică a acestuia indică valori normale.

Examinările pentru confirmarea cauzei deficitului de acid folic

Acestea se indică în funcție de întregul context clinic, ținând cont de antecedentele pacientului (intervenție chirurgicală gastrică, celiachie etc.) și de manifestările clinice asociate anemiei (dureri abdominale, diaree etc.).

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul anemiei prin deficit de acid folic se bazează pe tabloul clinic asemănător anemiei prin deficit de B_{12}, dar fără manifestările neurologice asociate acesteia. Confirmarea se realizează prin determinările de laborator, care indică anemia macrocitară megaloblastică neregenerativă și deficitul de acid folic.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial presupune aceeași abordare ca și în cazul deficitului de vitamina B_{12}. În cazul deficitului confirmat de acid folic este necesar diagnosticul diferențial etiologic.

Tratament

Tuturor pacienților li se indică o dietă bogată în fructe și legume. Se recomandă și sistarea consumului de alcool.

Tratamentul medicamentos constă în administrarea orală de acid folic, 1-5 mg/zi. Administrarea intravenoasă, subcutanată sau intramusculară este rezervată cazurilor care nu tolerează tratamentul oral. Durata tratamentului depinde de cauza deficitului. Pacienții cu sindroame de malabsorbție necesită tratament de lungă durată.

Dacă există concomitent deficit de vitamina B_{12}, acesta trebuie corectat, deoarece persistența sa poate agrava tulburările neurologice, în condițiile suplimentării doar cu acid folic.

În majoritatea țărilor occidentale există produse alimentare suplimentate cu acid folic. Cantitatea indicată pentru a fi ingerată zilnic cu alimentația este de 400 μg.

În perioada sarcinii se recomandă o doză profilactică de 200–500 μg/zi.[1,10]

Evoluție. Complicații

Deficitul de acid folic poate induce, pe lângă anemia megaloblastică severă, manifestări neuropsihice (depresie, iritabilitate, insomnie, tulburări cognitive, psihoză). Deficitul în timpul sarcinii poate determina defecte de tub neural. Creșterea homocisteinei, asociată unui nivel scăzut de acid folic, duce la creșterea riscului de ateroscleroză.

Nivelul scăzut al acidului folic a fost asociat cu un risc crescut de cancer în sfera ORL, esofagian și pancreatic. Pe de altă parte, excesul de acid folic a fost corelat cu un risc crescut de cancer de prostată și colorectal.[1,10,12]

DE REȚINUT

- Anemiile megaloblastice se caracterizează prin sinteza deficitară de ADN, asincronismul maturării nucleo-citoplasmatice și eritropoieza ineficientă.
- Principalele cauze de anemie megaloblastică sunt deficitul de vitamina B_{12} și/sau de acid folic.
- Examinarea sângelui periferic evidențiază macrocitoză cu megaloblastoză și reticulocite scăzute.
- Medulograma nu este obligatorie pentru diagnostic.

- Pentru diagnosticarea anemiei pernicioase se indică dozarea anticorpilor anti-FI (mai specifici).
- În anemia pernicioasă, gastroscopia confirmă gastrita atrofică autoimună.
- Tratamentul deficitului de vitamina B_{12} se poate realiza atât parenteral, cât și oral, exceptând afectarea neurologică, în care se impune administrarea parenterală.
- Eficiența tratamentului este evaluată prin criza reticulocitară.

Bibliografie

1. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166:496-513.
2. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Cl Med Research.* 2006;4:236-241.
3. Hariz A, Bhattacharya PT. Megaloblastic anemia. StatPearls [Internet]. 2023.
4. Stouten K, Riedl JA, Droogendijk J, et al. Prevalence of potential underlying aetiology of macrocytic anaemia in Dutch general practice. *BMC Fam Pract.* 201619;17:113.
5. Țurcanu L, Șerban M. Hematologie pediatrică. Centrala Industrială de medicamente și cosmetice, București, 1986.
6. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med.* 2017;18:200-204.
7. Ammouri W, Harmouche H, Khibri H, et al. Pernicious anaemia: mechanisms, diagnosis, andmanagement. *Eur Med J Hematol US.* 2020;1:71-80.
8. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, et al. Vitamin B_{12} status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58:399-429.
9. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev.* 2014;13:565-568.
10. Khan KM, Jialal I. Folic acid deficiency. StatPearls [Internet].2023.
11. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician.* 2009;79:203-208.
12. Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C. Folate and its impact on cancer risk. *Curr Nutr Rep.* 2018;7:70-84.

Capitolul 50

Anemiile hemolitice

Vlad Pădureanu, Mircea-Cătălin Forțofoiu, Ileana-Diana Diaconu

ANEMIILE HEMOLITICE AUTOIMUNE ȘI INTRAVASCULARE

Definiție

Anemia hemolitică autoimună (AHAI) este cauzată de o distrugere mediată autoimun a globulelor roșii de către autoanticorpi cu diferite proprietăți și specificități-țintă. Boala poate fi primară (idiopatică) sau cauzată de o afecțiune subiacentă (secundară), inclusiv boli autoimune, infecții, medicamente sau neoplasme. Anemiile hemolitice mediate autoimun sunt un grup de tulburări în care anticorpii, complementul și macrofagele induc moartea prematură a hematiilor. Unele medicamente pot produce apariția anticorpilor anti-medicament, care cauzează anemia hemolitică dacă medicamentul se fixează pe membrana eritrocitară, astfel hematia devenind o țintă a anticorpilor. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN), altă patologie în care hemoliza este mediată de complement, apare din cauza unei mutații somatice a celulei stem hematopoietice, care provoacă predispoziția eritrocitară la liza mediată de complement, în absența anticorpului. Reacția hemolitică posttransfuzională este o altă tulburare în care apare hemoliza mediată de complement, dar în aceste cazuri interacțiunea dintre aloanticorpii primitorului și antigenele donatorului cauzează liza celulelor transfuzate.

Date epidemiologice

AHAI asociată cu autoanticorpi IgG reprezintă aproximativ 75% din toate anemiile hemolitice autoimune[1]. Poartă și numele de AHAI cu anticorpi la cald, deoarece autoanticorpii IgG reacționează cu hematiile la 37 °C. AHAI poate fi primară (idiopatică) sau secundară.

AHAI este neobișnuită. Incidența anuală este 1 caz la 100 000; după vârsta de 60 de ani, incidența anuală crește la 10 cazuri[2]. Această afecțiune poate să apară la orice vârstă, dar majoritatea pacienților au peste 40 de ani. Aproximativ 65% din pacienții cu AHAI sunt femei și aproape toate cazurile care complică lupusul eritematos sistemic apar la femei[3].

Etiopatogenie

Cunoștințele noastre despre etiologia AHAI sunt încă limitate. Factorii care pot juca un rol sunt mimetismul antigenic, deficiența imunitară și, într-o măsură mai mică, probabil factorii genetici. AHAI, similar altor boli autoimune, este o consecință a pierderii (auto)toleranței imunologice față de antigenele exprimate pe suprafața eritrocitelor. Producția de anticorpi eritrocitari este rezultatul interacțiunii celulelor T și B, precum și a factorilor de reglare (de exemplu, celulele T reglatoare, citokinele)[3]. Acest lucru poate fi legat de faptul că AHAI nu apare numai la indivizii imunocompetenți, ci apare frecvent la pacienții cu defecte dobândite ale celulelor T, cum ar fi infecția cu HIV sau terapia imunosupresoare, în special după transplantul de organe. Anticorpii din AHAI primară sunt frecvent polireactivi și policlonali (nu sunt detectate celule B clonale prin reacția în lanț a polimerazei, PCR). Aglutininele la rece sunt autoanticorpi IgM care reacționează cu eritrocitele la temperaturi sub 37 °C.

Anticorpii eritrocitari

Autoanticorpii antieritrocitari IgG mediază distrugerea hematiilor în afara sângelui circulant printr-un proces denumit hemoliză extravasculară. În schimb, când componentele litice ale sistemului complement participă în proces, distrugerea hematiilor apare direct în circulație (hemoliza intravasculară). Participarea componentelor litice în anemia hemolitică autoimună mediată de IgG este rară.

Mecanismul distrugerii hematiilor mediat de anticorpi

Autoanticorpii antieritrocitari IgG sunt opsonine; când se leagă de autoantigenele de pe membrana eritrocitară, provoacă fagocitoza celulelor prin macrofage. Prin folosirea receptorilor Fcγ, macrofagele pot ingera întregul eritrocit sau îl pot transforma într-un sferocit. Sferocitele acoperite de anticorpi nu pot opune rezistență forțelor osmotice și cedează în fața macrofagelor, în special în sinusoidele splenice, în care viteza circulației este încetinită.

Rata hemolizei

Rata hemolizei din anemia hemolitică autoimună depinde de cantitatea de autoanticorpi de pe suprafața hematiilor, afinitatea și aviditatea autoanticorpilor pentru autoantigene și cantitatea de macrofage. Populația de autoanticorpi cu aviditate crescută provoacă o rată mai mare de distrugere eritrocitară decât populația cu o aviditate scăzută.

Gradul anemiei din AHAI depinde nu doar de rata distrugerii hematiilor, ci și de capacitatea măduvei de a genera creșterea compensatorie a producției eritrocitare. Măduva poate să crească rata producției de eritrocite până la 6-8 ori față de rata normală. În aceste cazuri, apare hiperplazia eritroidă și reticulocitele părăsesc măduva cu o rată accelerată și într-un număr crescut; în unele cazuri severe, chiar și hematiile nucleate intră în sânge. Anemia nu apare până ce durata de înjumătățire a populației circulante de eritrocite scade la 10 zile (normal este 30 de zile). O durata de înjumătățire de 5-6 zile nu este neobișnuită în AHAI.

Etiologia AHAI

Etiologia AHAI este necunoscută. Într-o treime din cazuri, autoanticorpii au specificitate pentru un antigen din sistemul Rh. În altă treime, anticorpii țintesc proteinele din membranele glicoproteinelor; în alte cazuri, anticorpii au specificitate pentru antigenele din sistemele Kellsau Dull (foarte rar pentru AB0) sau pentru alte structuri din membrană decât antigenul. În toate aceste cazuri, eritrocitele pacientului prezintă antigenul relevant.

Celulele T ale pacienților cu leucemie limfocitară cronică complicată cu AHAI răspund *in vitro* la proteinele Rh self. De notat, celulele B leucemice au o eficiență crescută în prezentarea proteinei Rh către celulele T. În unele cazuri de leucemie limfocitară cronică cu AHAI, celulele leucemice prezintă Ig de suprafață cu lanț ușor care diferă de autoanticorpii pacientului, indicând faptul că sursa acestor autoanticorpi nu este clona leucemică.

AHAI indusă medicamentos

Multe medicamente sau mulți metaboliți ai medicamentelor au potențialul de a produce anticorpi anti-medicament. Medicamentele care formează legături covalente cu proteinele din membrana eritrocitară pot lega anticorpii anti-medicament de suprafața eritrocitară, rezultând un test direct pozitiv antiglobulinic și, în unele cazuri, inițierea distrugerii mediate de anticorp a hematiilor. Alte medicamente, precum cefalosporinele, pot să se lege de membrana hematiei și să ia IgG nespecific din plasmă. În aceste cazuri nu există anticorp anti-medicament. Diagnosticul de AHAI indusă medicamentos ar trebui luat în considerare dacă pacientul are un istoric cu un medicament suspect, există hemoliză acută mediată de complement, doar componentele complementului sunt detectabile pe suprafața hematiilor sau serul pacientului reacționează cu hematiile în prezența medicamentului suspect.

Unele medicamente pot induce autoanticorpi adevărați împotriva hematiilor. Fludarabina, un analog de purină folosit în tratamentul leucemiei limfocitare cronice, și anticorpii monoclonali împotriva TNF alfa (infliximab și adalimumab), anti-celule T (alemtuzumab), anti-integrina alfa 4 (natalizumab) și anti-receptorul pentru interleukina 2 (daclizumab) au această proprietate; cauza este necunoscută. De notat, nu există o metodă sigură de a face diferența dintre AHAI indusă medicamentos și AHAI primară.

Tabloul clinic

AHAI apare de obicei insidios, dar în unele cazuri poate apărea brusc, cu simptome de anemie severă. Când patologia este secundară leucemiei limfocitare cronice, lupusului eritematos sistemic sau altor tulburări, acesta este motivul pentru care pacientul se prezintă la medic.

Simptomele sunt nespecifice și variate. Acestea depind de vârsta pacientului, de prezența comorbidităților (mai ales patologia cardiovasculară), de faptul că procesul autoimun este primar sau reprezintă o complicație a unei patologii și de gradul de anemie. În AHAI primară, simptomele anemiei predomină; astenia fizică este tipică. Dispneea sugerează o patologie cardiacă coexistentă; angina sau infarctul miocardic pot apărea la pacienții cu anemie severă și patologie coronariană.

Majoritatea cazurilor de aglutinare la rece cronică apar între 50 și 70 de ani. Anemia cauzează simptomele principale, care se înrăutățesc în clima rece. Gradul anemiei, care de obicei nu este sever, poate rămâne staționar multe luni fără tratament.

La un pacient cu aglutinine la rece cu afinitate înaltă, este posibil ca expunerea la frig să precipite un atac de acrocianoză prin inducerea aglutinării masive a eritrocitelor în circulația capilară a mâinilor, a picioarelor sau a ambelor. Într-un asemenea caz pot apărea hemoliza intravasculară cu hemoglobinurie sau, rareori, cu leziune acută a rinichiului. Acrocianoza nu este un fenomen Raynaud sau o vasculită crioglobulinemică.

Simptomele AHAI depind de tipul de anticorp, modul de debut și severitatea anemiei. La pacienții cu AHAI cu anticorpi la cald, debutul este în cea mai mare parte treptat sau subacut, iar simptomele (oboseală, reducerea activității fizice și dificultăți de respirație la pacienții vârstnici) sunt atribuite numai anemiei. Cu toate acestea, pacienții cu AHAI postinfecțioasă indusă de medicamente prezintă, adesea, simptome acute severe, cum ar fi stare de rău, febră, icter, dureri abdominale, dispnee și hemoglobulinurie. Evoluția la astfel de pacienți poate fi fulminantă și chiar fatală. Pacienții cu AHAI cu anticorpi la rece au adesea o evoluție indolentă. Simptomele care sugerează AHAI cu anticorpi la rece sunt sensibilitatea la frig, acrocianoza dependentă de frig, parestezia acrală și, rareori, *livedo reticularis*. Anemia se agravează după expunerea la frig sau afecțiuni asociate, cu o reacție de fază acută. În timpul examinării clinice poate fi observat subicterul. Limfadenopatia, splenomegalia palpabilă sau orice organomegalie sunt rare la pacienții cu AHAI primară. Prezența lor sugerează AHAI secundară. Pacienții cu AHAI cu anticorpi la cald prezintă un risc crescut de tromboembolism venos, uneori asociat cu anticoagulantul lupic (AL)[4,5]. Pacienții mai în vârstă cu AHAI prezintă un risc crescut de complicații cardiovasculare care pot fi cauzate parțial de tratament.

Investigații paraclinice

Frotiul de sânge reflectă încercarea măduvei de a compensa hemoliza accelerată și efectele interacțiunii dintre hematiile cu anticorpi și macrofage. Populațiile evidențiate sunt hematii mărite cu o țintă albastră, care corespund reticulocitelor, și sferocite mici, colorate în roșu-închis (microsferocite). O asemenea populație dimorfică reprezintă o caracteristică a anemiei hemolitice, dar nu este diagnostică pentru un anumit tip de anemie hemolitică.

Numărul de leucocite este moderat crescut, reflecție a unei măduve osoase sub stresul anemiei hemolitice severe. În cazurile necomplicate, numărul de trombocite este normal sau, ocazional, ușor crescut. Acesta poate fi scăzut în lupusul eritematos sistemic sau în sindromul Evans, o combinație rară de AHAI și trombocitopenie imună. Caracteristică este hiperplazia eritroidă. Examinarea măduvei este necesară doar dacă există rezultate neașteptate sau suspiciunea de limfom.

Nivelul crescut al bilirubinei indirecte, al lactat dehidrogenazei (LDH) și reducerea concentrației serice a haptoglobinei sunt semne de anemie hemolitică. Bilirubina indirectă din anemia hemolitică nu depășește 4 mg/dl, excepție fiind coexistența unei patologii hepatice. LDH serică poate fi utilă, mai ales în cazurile cu hemoliză intravasculară, dar nivelul LDH sau cel al haptoglobinei nu sunt specifice pentru anemia hemolitică. În plus, prezența inflamației neagă valoarea măsurării haptoglobinei, care este o proteină de fază acută. Contraceptivele orale, terapia de substituție cu estrogen și tamoxifenul cresc nivelul de haptoglobină. Dovezile paraclinice ale hemolizei intravasculare (hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosiderinuria) sunt neobișnuite în anemia hemolitică autoimună.

Diagnosticul de anemie hemolitică se stabilește prin prezența următoarei pentade de constatări: anemie normocitară sau macrocitară (hemoglobina – Hb la bărbați <13-14 g/dl, la femei <12 g/dl), reticulocitoză (numărul corectat de reticulocite >2%), haptoglobina scăzută, LDH crescută și bilirubina neconjugată (indirectă) crescută. Haptoglobina este a doua globulină care leagă Hb. Complexul Hb-haptoglobină este degradat în ficat. Hemopexina este o altă proteină plasmatică cu afinitate foarte mare de legare la Hb. Curăță hemul eliberat de hematiile din sânge și protejează organismul de efectele adverse ale Hb circulante. Descoperiri suplimentare sunt legate de creșterea urobilinogenului în urină (urobilinogenurie) și a sferocitelor în frotiul de sânge. Leucoeritroblastoza apare numai în AHAI supraacută, dar anemia hemolitică microangiopatică trebuie suspectată întotdeauna în astfel de cazuri. Examinarea măduvei osoase nu este necesară de obicei, cu excepția pacienților la care se suspectează AHAI secundară, în special limfomului. Supraviețuirea globulelor roșii este scurtată, dar măsurarea acesteia cu radioizotopi nu are valoare diagnostică, nici măcar pentru predicția eficacității splenectomiei.

Testul Coombs

Testul antiglobulinic este central pentru diagnosticul anemiei hemolitice autoimune și înțelegerea mecanismului mediat de anticorpi din această boală.

Testul care relevă eritrocitele cu anticorpi este testul Coombs direct. Testul Coombs indirect a fost inventat pentru a depista anticorpii incompleți din serul pacientului. În prezent, reactivul antiglobulinic standard conține anticorpi împotriva celor patru clase de IgG și componentelor complementului (C4 și C3).

Un test Coombs pozitiv necesită o analiză minuțioasă atunci când nu există alte semne ale AHAI. Rezultatele fals pozitive nu sunt neobișnuite. Incidența raportată a testelor antiglobulinice pozitive la donatorii de sânge normal și la populația generală spitalizată diferă semnificativ – de la 1 la 100 până la 1 la 15 000[4]. Această varietate poate fi explicată de diferența tehnicii folosite. În cazuri rare, însă, rezultatul nu este fals pozitiv, ci un semn al dezvoltării AHAI. Testele fals negative sunt, de obicei, rezultatul afinității reduse a anticorpilor sau al cantității de eritrocite cu anticorpi care este sub limita detectării. Distincția dintre un test pozitiv adevărat și unul fals pozitiv se poate face prin separarea anticorpului de hematie și testarea capacității acestuia de a se lega de hematii normale.

Diagnosticul pozitiv

Istoricul medical al pacientului poate furniza indicii utile pentru diagnosticul diferențial al anemiei hemolitice. Antecedentele personale patologice reprezintă cheia diagnosticului anemiei hemolitice indusă medicamentos. Este esențial să întrebăm pacientul despre medicația pe care și-o administrează (cu și fără prescripție), deoarece anemia hemolitică indusă medicamentos poate fi confundată cu AHAI, tratamentul celor două fiind diferit. De asemenea, este important sa întrebăm despre comorbidități, de exemplu simptomele patologiei cardiovasculare influențează tratamentul.

AHAI este o complicație bine-cunoscută a leucemiei limfocitare cronice și a limfomului non-Hodgkin care implică celulele B. Este posibil să apară și în colita ulcerativă, artrita reumatoidă și diferite carcinoame. 1 din 10 pacienți cu lupus eritematos sistemic prezintă AHAI; poate chiar să fie prezentarea clinică inițială a patologiei[5]. De asemenea, poate complica sindromul antifosfolipidic; aceste cazuri constituie un subset al lupusului. În majoritatea patologiilor cu AHAI ca și complicație, patologia primară reprezintă centrul problemei clinice.

Nu există semne cu importanță diagnostică. Combinația paloare + icter + splina palpabilă indică o anemie hemolitică, însă nu neapărat o AHAI. Paloarea este greu de apreciat; pot fi utile examinarea cutelor palmare, a mucoasei bucale și a membranelor subconjunctivale, precum și compararea patului unghial al examinatorului cu al pacientului. Mai mult de 50% din pacienți prezintă splină palpabilă[6]. Vârful splinei rareori coboară mai mult de 6 cm sub rebordul costal, excepție făcând în cazul unui limfom sau al leucemiei limfocitare cronice. Hepatomegalia este frecventă; o margine fermă este palpabilă la aproximativ 50% din pacienți[7].

Examinatorul trebuie să caute o patologie subiacentă, deoarece diferența dintre AHAI primară și cea secundară influențează tratamentul și prognosticul. Rash-ul malar din lupusul eritematos sistemic și mărirea ganglionilor limfatici din limfom sau din leucemia limfocitară cronică nu trebuie ignorate. Splenomegalia importantă ridică posibilitatea unui limfom sau a unei leucemii limfocitare cronice.

Diagnosticul AHAI este în esență un diagnostic de laborator. Primul pas este stabilirea diagnosticului de anemie hemolitică. Determinarea hemopexinei nu este esențială pentru diagnosticul AHAI. Dintre problemele de metodologie de diagnostic, numărarea reticulocitelor este cea mai mare, deoarece în multe laboratoare încă se mai fac numărări microscopice de mică precizie. Metodele automate de citometrie în flux sunt mai precise, mai fiabile și mai convenabile. Cu citometria în flux se poate măsura și numărul de reticulocite puternic fluorescente (care sunt crescute în AHAI, dar sunt scăzute în sferocitoza ereditară). Volumul eritrocitar mediu (VEM) și concentrația medie de Hb corpusculară fals foarte mari apar în unele cazuri de AHAI cu anticorpi la rece, deoarece numărul de hematii este fals scăzut, din cauza aglutinării eritrocitelor la temperatura camerei. Dacă se suspectează diagnosticul de AHAI cu anticorpi la rece probele de sânge trebuie trimise la laborator în recipiente încălzite.

Adesea reticulocitoza nu este prezentă la debutul AHAI. Acest lucru se datorează în mare parte răspunsului inițial întârziat al eritropoiezei măduvei osoase. După o săptămână, majoritatea acestor pacienți au reticulocitoză. La alți pacienți (în special în cazurile secundare), absența reticulocitozei poate fi atribuită afectării eritropoiezei, cauzate de infiltrarea măduvei osoase, sau eritropoiezei cauzate de o reacție de fază acută. Dacă numărul de reticulocite este foarte scăzut, trebuie suspectată o aplazie pură pe linia globulelor roșii (PRCA), fie mediată imun, fie indusă de o infecție cu parvovirus (sau cu virusul herpetic uman 6). Haptoglobina poate fi fals normală sau chiar crescută, în special la pacienții cu boli maligne sau imune, deoarece este o proteină de fază acută. Haptoglobina poate fi fals scăzută la pacienții cu haplotip H0H0 și la cei cu boală hepatică severă. Atât bilirubina crescută, cât și LDH crescută au o specificitate limitată pentru AHAI.

Diagnosticul diferențial

Anemia hemolitică ereditară:

- Talasemia
  - β-Talasemia
  - α-Talasemia
- Talasemia combinată cu hemoglobinopatia
- Hemoglobinopatiile
  - Siclemia (hemoglobina S)
  - Hemoglobina C
  - Hemoglobina E
  - Hemoglobinopatiile combinate (hemoglobina SC)
- Defectele membranei eritrocitare
  - Sferocitoza ereditară
  - Eliptocitoza ereditară
  - Acantocitoza
- Deficiențele enzimatice ale eritrocitului
- Deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
- Deficiența de piruvatkinază
- Defectele căii Embden-Meyerhof

Anemia hemolitică dobândită:

- Anemia hemolitică mediată imun
- AHAI
- Aglutinarea la rece
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Hemoglobinuria paroxistică la rece
- Anemia hemolitică imună indusă medicamentos
- Reacția transfuzională hemolitică
- Hemoliza nou-născutului secundară aloanticorpilor materni
- Lupusul eritematos sistemic
- Anemia hemolitică microangiopatică
- Coagularea intravasculară diseminată
- Purpura trombotică trombocitopenică
- Sindromul hemolitic-uremic
- Infecțiile (de exemplu, *Clostridium*, malaria, babesioza, *Bartonella*)
- Deficiența factorului H
- Hemangiomul gigant
- Carcinomatoza diseminată
- Chimioterapia (mitomicină C)
- Transplantul de organ solid
- Transplantul de măduvă osoasă
- Hipertensiunea malignă
- Sclerodermia
- Eclampsia, preeclampsia, sindromul HELLP
- Materialele protezelor
- Valvele cardiace
- Patch-ul septal atrial sau ventricular
- Dispozitivele de asistare a ventriculului stâng
- Grefa vasculară
- Șuntul porto-sistemic transjugular intrahepatic
- Leziunile fizice sau chimice
- Traumatismul vaselor mici (de exemplu, din cauza exercițiului fizic)
- Arsurile
- Veninul
- Cuprul

Tratament

Nu există studii controlate ale tratamentului AHAI. Un corticosteroid, de obicei prednison, este tratamentul inițial standard. Splenectomia este indicată la pacienții care nu reușesc să intre în remisiune. Dacă splenectomia nu aduce beneficii, trebuie încercate unul sau mai multe imunosupresoare.

Terapia inițială

Corticosteroizii

În tratamentul inițial al patologiei, standardul este prednison 1-1,5 mg/kg/zi. Durata tratamentului la această doză este o întrebare fără răspuns momentan, dar creșterea hematocritului și scăderea reticulocitelor sunt evidente în 3-4 săptămâni. Un pacient care nu prezintă ameliorare după această perioadă este improbabil să răspundă la tratamentul continuu cu prednison. La un pacient care răspunde la tratament, reducerea lentă a dozei este esențială pentru a evita recăderea. În mod normal se realizează o reducere săptămânală a dozei inițiale cu 10 mg/zi până la o doză de 30 mg/zi, urmată de o reducere săptămânală de 5 mg/zi, până la o doză de 15 mg/zi. Astfel, modificarea lentă și atentă a dozei, în decurs de 4 luni, este regula. Creșterea numărului de reticulocite sau scăderea hematocritului indică necesarul creșterii dozei.

Aproximativ 25% din pacienții tratați cu corticosteroizi intră în remisiune stabilă, completă; 50% din pacienți necesită o doză mică de prednison continuu, iar restul de 25% răspund doar temporar sau deloc, neputând suporta tratamentul continuu cu corticosteroid.

Transfuzia

Transfuziile sunt indicate la pacienții cu simptome dizabilitante ale anemiei, fatigabilitate, toleranță scăzută la efort sau incapacitatea de a munci. Aceste simptome se dezvoltă când concentrația hemoglobinei scade sub 10 g/dl, dar decizia de a administra sânge nu ar trebui să depindă doar de rezultatele paraclinice, starea clinică a pacientului este factorul dominant. Indiferent de starea clinică a pacientului, transfuzia rapidă a unui volum mare de eritrocite poate avea reacții adverse grave. Rata de administrare ar trebui să nu depășească 1 ml/kg/oră.

Riscul reacțiilor la transfuzia sangvină la pacienții cu AHAI este mereu prezent, din cauza distrugerii sângelui transfuzat de către autoanticorpii pacientului. Acest pericol este crescut dacă pacientul are aloanticorpi care au fost induși de o sarcină sau de transfuziile anterioare. Din aceste motive, centrul de transfuzie trebuie informat dacă pacientul a avut o transfuzie sau o sarcină anterioară.

Este important ca medicul curant să înțeleagă că la un pacient cu AHAI simptomatică nu trebuie refuzată transfuzia din cauza unei incompatibilități. Testul antiglobulinic pozitiv interferează mereu cu testarea compatibilității.

Splenectomia

Din cauza faptului că splina este un sediu major al distrugerii hematiilor în AHAI, splenectomia trebuie luată în considerare la pacienții care nu au răspuns la corticosteroizi sau care au menținut o remisiune stabilă dependentă de costicosteroizi. O remisiune completă, durabilă urmează splenectomiei la 50-75%

din pacienți[8]. Splenectomia laparoscopică, o metodă sigură, este tehnica preferată.

Un risc major este sepsisul post-splenectomie secundar bacteriilor încapsulate, mai ales pneumococilor, și în special la copii. Imunizarea preoperatorie cu vaccin antipneumococic polivalent și vaccin anti-*Haemophilus influenzae* reduce riscul sepsisului post-splenectomie. La copii, un antibiotic profilactic, penicilina sau amoxicilina, este esențial după splenectomie. Dovezile pentru eficiența antibioticului profilactic la adulții splenectomizați nu sunt concluzive. La aproape toți pacienții post-splenectomie apare creșterea trombocitelor.

Terapia pacienților refractari

Rituximab

Rituximab este un anticorp monoclonal himeric cu o afinitate mare pentru antigenul CD20 de pe suprafața limfocitelor B normale și maligne. Doza uzuală este 375 mg/m^2 i.v. o dată pe săptămână timp de 4-8 săptămâni, dar poate fi continuată săptămânal sau la două săptămâni, dacă este necesar. Rituximab epuizează rapid celulele B din circulație și țesutul lor limfoid; poate provoca reacții alergice și creșterea riscului de infecție.

Alți anticorpi monoclonali

Anticorpii monoclonali împotriva componentelor sistemului imunitar sau a citokinelor au fost folosiți în tratamentul AHAI, dar majoritatea literaturii este constituită de studii mici, necontrolate. Drept exemple avem alemtuzumab (anti-CD52, T *cell marker*) și natalizumab (integrină alfa-4). Aceste variante ar trebui păstrate pentru folosirea experimentală în cazurile refractare.

Imunosupresoarele și alte modalități

Medicamentele imunosupresoare pot fi folositoare în cazurile refractare de AHAI, dar până acum nu a existat un studiu care să compare eficacitatea acestor medicamente. Azatioprina prezintă cea mai mică toxicitate, ciclosporina este nefrotoxică și ciclofosfamida afectează măduva osoasă, ovarele, vezica urinară și spermatogeneza. Micofenolatul a fost încercat cu succes în unele cazuri refractare. În general, aceste medicamente trebuie administrate doar de specialiști și rezervate pentru pacienții care nu au răspuns la splenectomie sau care, din cauza comorbidităților, nu sunt candidați pentru splenectomie.

O varietate de tratamente au fost folosite în cazurile refractare de AHAI, incluziv schimbul de plasmă, danazol (androgen sintetic), alcaloizii de vinca și IgG intravenos. Aceste alternative nu sunt de încredere, neprezentând un studiu randomizat pentru eficacitate.

Aglutinarea la rece, fie postinfecțioasă, fie cronică, adesea nu necesită tratament. Aglutinarea la rece postinfecțioasă este autolimitată și, în general, ușoară. Când aglutinarea la rece cronică este stabilă, managementul acesteia necesită, în principal, evitarea frigului. Transfuzia în siguranță este posibilă; nu există un acord referitor la necesitatea transfuziei cu sânge încălzit.

În aglutinarea la rece cronică, prednisonul, de obicei în doză de 1-1,5 mg/kg/zi, timp de 3-6 săptămâni, poate fi încercat, dar este rareori eficient. Utilizarea medicamentelor imunosupresoare, cum ar fi azatioprina sau ciclofosfamida, nu este recomandată. Splenectomia, de obicei, nu reușește să inducă o remisiune, deoarece ficatul este un sediu major de distrugere a celulelor roșii acoperite cu C3b. Rituximabul (375 mg/m^2 prin perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, patru sau opt doze) a fost utilizat cu succes în unele cazuri. La pacienții cu boala aglutininelor la rece cronică și un neoplasm cu celule B, tratamentul ar trebui să fie îndreptat împotriva tumorii.

Hemoglobinuria paroxistică la rece

Hemoglobinuria paroxistică la rece este o formă rară de AHAI în care C1q legat de un autoanticorp IgG se atașează la hematii la temperaturi scăzute. Antigenele-țintă sunt globozida și o glicosfingolipidă. Autoanticorpul se disociază de hematii la 37 °C, dar C1q rămâne pe membrană; la temperatură mai caldă, acesta declanșează progresia cascadei complementului către componentele sale litice. Rezultatul este hemoliza intravasculară.

Autoanticorpul Donath-Landsteiner al hemoglobinuriei paroxistice la rece este întâlnit, cel mai adesea, în timpul convalescenței după o infecție virală, de obicei un exantem în copilărie. Autoanticorpul Donath-Landsteiner nu are efecte clinice decât dacă pacientul este expus la temperaturi reci. La expunerea la frig, chiar și a unui singur braț sau picior, hemoliza intravasculară începe imediat după întoarcerea la o temperatură caldă. Frisoanele, febra, durerile de spate, crampele abdominale și hemoglobinuria sunt tipice. Urticaria este frecventă, insuficiența renală acută este rară, iar anemia este o consecință inevitabilă a hemolizei intravasculare severe. Atacul este autolimitat, durând doar una sau două zile. Testul Donath-Landsteiner pozitiv este diagnostic, dar testul este relativ insensibil. Tratamentul este inutil, în general, iar recuperarea spontană poate fi așteptată în câteva săptămâni sau luni.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Definiție

HPN este o formă dobândită de anemie hemolitică în care o mutație somatică într-o celulă stem hematopoietică face eritrocitele sensibile la componentele litice ale complementului, provocând astfel hemoliză intravasculară, în absența unui anticorp împotriva globulelor roșii sangvine.

Epidemiologie

HPN poate apărea la orice vârstă, dar este cel mai frecvent întâlnită între 10 și 50 de ani[9]. Vârsta mediană la momentul diagnosticării este de aproximativ 40 de ani; supraviețuirea mediană după diagnostic este de aproximativ 20 de ani[10]. Este o afecțiune rară și nu există o predominanță în funcție de sex, iar istoricul familial de HPN este neobișnuit.

Tabloul clinic

Clasic, un pacient cu HPN se trezește dimineața și elimină o urină de culoare similară celei a băuturii de cola. În următoarele ore, culoarea urinei revine treptat la galben. Paroxismele tipice de hemoglobinurie apar pe fondul unei hemolize intravasculare cronice, de intensitate scăzută, care este cauza hemosiderinuriei constante. Aproximativ o treime din cazuri evoluează spre anemie aplastică. Transformarea în leucemie mieloidă acută este un eveniment rar. Durerea abdominală, disfagia și disfuncția erectilă sunt caracteristici clinice suplimentare. La aproximativ o treime din cazuri apare tromboza venoasă și poate cauza sindromul Budd-Chiari prin obstrucția venelor hepatice. Splenomegalia este rară; hepatomegalia și ascita indică tromboza venelor hepatice. Peteșiile și predispoziția la infecții sunt semne de insuficiență medulară. Hemosiderinuria este rezultatul hemolizei intravasculare cronice. Semnele subtile sau evidente de afectare a măduvei osoase (leucopenia și trombocitopenia) sunt frecvente.

Anemia este agravată adesea de lipsa de fier, cauzată de pierderea cronică de fier în urină sub formă de hemosiderinurie. Baza tendinței de a dezvolta tromboză venoasă este neclară; s-a suspectat hipercoagulabilitatea cauzată de eliberarea de materiale protrombotice din membranele globulelor roșii și ale plachetelor (care sunt, de asemenea, anormale în HPN) și fibrinoliza afectată.

Diagnostic

Adesea, tabloul clinic este aproape diagnostic. Diagnosticul poate fi stabilit prin demonstrarea prin citometria în flux a unei deficiențe a CD59 pe eritrocite. Citometria în flux poate oferi informații despre severitatea bolii. Testele de laborator, cum ar fi testul de acidifiere Ham, sunt insensibile și au fost, în mare parte, abandonate.

Tratament

Eculizumab, un anticorp monoclonal umanizat împotriva C5, poate reduce semnele hemolizei intravasculare, necesitatea transfuziilor și tendința la tromboză. Într-un studiu randomizat, doza de anticorp a fost de 600 mg în fiecare săptămână timp de 4 săptămâni, urmată de o doză de 900 mg după o săptămână, apoi de 900 mg la fiecare două săptămâni, până la săptămâna a 26-a. Un eveniment trombotic este o indicație puternică pentru tratamentul cu eculizumab. Și warfarina poate fi utilizată la pacienții cu antecedente de eveniment trombotic. Fierul oral poate corecta deficitul de fier; tratamentul cu fier nu agravează hemoliza. Transfuziile sunt utile în îngrijirea de susținere. Anemia aplastică a fost tratată cu succes cu agenți imunosupresori (globulină antitimocitară, de obicei în doză de 1,5 mg/kg/zi timp de 7-14 zile) sau ciclosporină (3-5 mg/kg timp de cel puțin 3 luni). Transplantul de măduvă osoasă prezintă riscuri, dar poate fi curativ.

Reacțiile hemolitice posttransfuzionale

Cauza reacțiilor hemolitice posttransfuzionale este liza intravasculară a hematiilor de către anticorpi (aloanticorpi sau izoanticorpi) care se leagă de unul sau mai multe antigene de grupă sangvină de pe celulele transfuzate. Izoanticorpii primitorului pot fi anticorpii naturali anti-A sau anti-B sau pot fi induși de transfuziile sau sarcinile anterioare. Indiferent dacă sunt IgM sau IgG, izoanticorpii declanșează asamblarea componentelor lizante ale complementului pe suprafața hematiilor donate. Formarea rapidă a unor cantități mari de fragmente C3a și C5a cauzează hipotensiune și bronhospasm. Insuficiența renală este o consecință a hipotensiunii severe și prelungite; leziunea renală principală este ischemia corticală renală. Hemoglobina în sine nu este nefrotoxică.

Semnele și simptomele unei reacții hemolitice de transfuzie sunt nespecifice și includ febră, dureri lombare, urticarie, dispnee, hipotensiune și semne de coagulare intravasculară diseminată. Aceste semne nespecifice apar și se înrăutățesc în timpul administrării transfuziei. Trebuie luate măsuri imediate pentru a opri transfuzia, a trimite sângele transfuzat și o probă din sângele pacientului la centrul de transfuzii și a solicita teste din plasmă și urină pentru hemoglobina liberă. Hidratarea este necesară pentru a preveni insuficiența renală; perfuzia intravenoasă, de obicei cu ser fiziologic, trebuie începută imediat, împreună cu un diuretic (de obicei furosemidă), în cantități care să mențină fluxul de urină la o rată de cel puțin 100 ml/oră.

1. Anemiile hemolitice din cauza **defectelor de membrană eritrocitară** reprezintă un grup important de anemii ereditare. Sferocitoza ereditară, eliptocitoza ereditară și piropoikilocitoza ereditară sunt cele mai comune afecțiuni din acest grup.

Sferocitoza ereditară (SE)

Definiție

Se referă la un grup de tulburări caracterizate de eritrocite sferice în frotiul de sânge periferic. Eterogenitatea clinică, de laborator și genetică caracterizează acest grup de tulburări.

Epidemiologie

Afectează aproximativ 1 din 2 000 până la 1 din 3 000 de persoane de origine nord-europeană. Este mult mai comună la persoanele de rasă albă decât la cele de origine africană[11].

Etiopatogenie

Defectul primar în SE constă în pierderea suprafeței membranei eritrocitare din cauza defectelor proteinelor din structura acesteia, incluzând α spectrina, β spectrina, ankirina, banda 3 și proteina 4.2. Defectele calitative sau cantitative ale uneia sau mai multor proteine de membrană duc la instabilitatea membranei, ceea ce, la rândul său, duce la pierderea membranei. La aproximativ două treimi dintre pacienții cu SE, moștenirea este autozomal dominantă. În cazul pacienților rămași, transmiterea este nedominantă, din cauza unei mutații *de novo* sau a eredității autozomal recesive. Cazurile cu transmitere autozomal recesivă se datorează defectelor fie de α spectrină, fie de proteina 4.2. Au fost raportate cazuri rare de SE homozigot, care au dus la deces fetal sau anemie hemolitică severă.

Splina joacă un rol critic, dar secundar, în fiziopatologia SE. Distrugerea splenică a sferocitelor slab deformabile este cauza principală a hemolizei experimentate de pacienții cu SE. Eritrocitele anormale sunt captate în microcirculația splinei și înghițite de fagocite. În plus, mediul splenic este ostil eritrocitelor, având pH scăzut, concentrații scăzute de glucoză și ATP și concentrații locale ridicate de radicali liberi toxici produși de fagocitele adiacente, toate contribuind la deteriorarea membranei.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale sindroamelor sferocitare variază larg. Triada clasică a SE constă în anemie, icter și splenomegalie. Rareori, pacienții pot suferi de anemie hemolitică severă. Este posibil ca aceștia să necesite mai multe transfuzii de sânge și, în unele cazuri, splenectomie în primul an de viață. Mulți pacienți cu SE scapă neobservați pe tot parcursul copilăriei. La aceștia, diagnosticul de SE poate să nu fie stabilit decât atunci când sunt evaluați pentru afecțiuni neînrudite, mai târziu în viață, sau când apar complicații legate de anemie sau hemoliză cronică. Deși durata de viață a eritrocitului la acești pacienți poate fi scurtată la doar 20-30 de zile, ei compensează adecvat hemoliza prin eritropoieza crescută a măduvei osoase.

Hemoliza cronică duce la litiază veziculară, cea mai frecvent raportată complicație la pacienții cu SE. Alte complicații ale SE includ crizele aplazice, hemolitice și megaloblastice. Crizele aplazice apar după supresia virală a măduvei osoase și se prezintă cu anemie, icter, febră și vărsături. Cel mai frecvent agent etiologic în aceste cazuri este parvovirusul B19. Crizele hemolitice, de obicei asociate cu bolile virale și apărând înainte de vârsta de 6 ani, sunt în general ușoare și se prezintă cu icter, splenomegalie și scăderea hematocritului. Crizele megaloblastice apar la pacienții cu SE cu necesar crescut de acid folic, cum ar fi pacientele gravide, copiii în creștere sau pacienții care se recuperează după o criză aplazică.

Manifestările neobișnuite ale SE includ ulcerarea pielii, guta, dermatita cronică a piciorului, cardiomiopatia, disfuncția măduvei spinării, tulburările de mișcare și eritropoieza extramedulară. La pacienții cu SE severă netratată se pot observa creșterea redusă și deformări ale mâinilor și craniului.

Diagnostic

Pacienții cu SE pot prezenta, la orice vârstă, anemie, hiperbilirubinemie sau un frotiu de sânge anormal. În evaluarea unui pacient cu suspiciune de SE trebuie acordată atenție deosebită istoricului familial, incluzând întrebări despre anemie, icter, calculi biliari și splenectomie. Investigația de laborator inițială ar trebui să includă hemoleucograma cu frotiu periferic, numărul de reticulocite, testul direct pentru antiglobulină (testul Coombs) și bilirubina serică. Când frotiul periferic sau istoricul familial sugerează sferocitoza ereditară, trebuie obținut un test de fragilitate osmotică incubat.

În general, constatările de laborator în SE sunt eterogene. Morfologia eritrocitelor este distinctivă, dar nu diagnostică. Unii pacienți prezintă doar câteva sferocite în frotiu, în timp ce alții au numeroase sferocite mici, dense și morfologie eritrocitară bizară.

Prezența sferocitozei pe frotiul de sânge periferic nu este diagnostică pentru SE. Valoarea medie a concentrației hemoglobinei eritrocitare (CHEM) este crescută (între 34,5 și 38 g/dl), datorită deshidratării relative a celulelor. Volumul eritrocitar mediu (VEM) este, de obicei, normal sau puțin scăzut. Fragilitatea osmotică incubată este testul standard în diagnosticarea SE. Testul de fragilitate osmotică are o sensibilitate scăzută, cu până la 20% din cazurile ușoare de SE ratate după incubație[12]. Este nesigur la pacienții cu un număr mic de sferocite și la cei transfuzați recent. Este anormal în alte afecțiuni în care sunt prezente sferocite.

Creșterea bilirubinei serice, creșterea lactat dehidrogenazei, creșterea urobilinogenului urinar și fecal și scăderea haptoglobinei serice reflectă distrugerea crescută a eritrocitelor. După diagnosticarea unui pacient cu SE, membrii familiei ar trebui examinați pentru prezența bolii.

Tratament

Splenectomia vindecă sau ameliorează anemia la majoritatea pacienților, reducând ori eliminând necesitatea transfuziilor. După splenectomie, sferocitele rămân în sângele periferic, dar durata lor de viață devine aproape normală.

În trecut, splenectomia era efectuată, în mod obișnuit, la toți pacienții cu SE. Însă riscul mare de infecție post-splenectomie, apariția pneumococilor rezistenți la penicilină și recunoașterea riscului crescut de boli cardiovasculare post-splenectomie, în special tromboză și hipertensiune pulmonară, au condus la reevaluarea rolului splenectomiei în tratamentul SE.

Luând în considerare riscurile și beneficiile, o abordare rezonabilă este splenectomizarea tuturor pacienților cu sferocitoză severă și a tuturor celor cu semne sau simptome semnificative de anemie, inclusiv insuficiență de creștere, modificări scheletice, ulcere ale membrelor inferioare și tumori hematopoietice extramedulare. Alți candidați pentru splenectomie sunt pacienții mai în vârstă cu SE, care suferă de compromitere vasculară a organelor vitale. Este controversat faptul dacă pacienții cu SE moderată și anemie compensată asimptomatică ar trebui să fie supuși splenectomiei. Pacienții cu SE ușoară și hemoliză compensată pot fi urmăriți și trimiși către splenectomie, dacă este indicat clinic. Tratamentul pacienților cu SE ușoară până la moderată și calculi biliari este discutabil, în special deoarece noile tratamente pentru colelitiază, inclusiv colecistectomia laparoscopică, reduc riscul acestei complicații.

Atunci când este indicată splenectomia, splenectomia laparoscopică a devenit metoda de elecție. Splenectomia parțială, inițial recomandată pentru sugarii și copiii mici cu anemie semnificativă, asociată cu tulburări ale membranei eritrocitelor, pentru a permite reducerea hemolizei și anemiei, în timp ce se menține o anumită funcție imunitară splenică, în prezent este sugerată de unii și pentru majoritatea pacienților cu SE. Înainte de splenectomie, pacienții trebuie să fie imunizați cu vaccinuri împotriva pneumococului, *Haemophilus influenzae* tip B și meningococului. Înainte de splenectomie și în cazurile severe, după splenectomie, pacienții cu SE ar trebui să ia acid folic (1 mg/zi oral) pentru a preveni deficitul de acid folic.

Eliptocitoza ereditară (EE)

Definiție

EE este caracterizată de prezența eritrocitelor eliptice sau ovale în formă de trabuc pe frotiurile de sânge periferic ale persoanelor afectate.

Epidemiologie

EE a fost estimată la aproximativ 1 din 2 000-4 000 de indivizi[13]. Adevărata incidență a EE este necunoscută, deoarece severitatea clinică este eterogenă și mulți pacienți sunt asimptomatici. Este comună în rândul afro-americanilor și al persoanelor cu origine mediteraneeană, probabil deoarece eliptocitele conferă o anumită rezistență la malarie. În unele părți ale Africii, incidența EE se apropie de 1 la 100[14].

Etiopatogenie

Defectul principal în EE este fragilitatea mecanică a scheletului membranar al eritrocitului. În EE au fost descrise defecte calitative și cantitative la o serie de proteine membranare ale globulelor roșii, incluzând α spectrina, β spectrina, proteina 4.1 și glicoforina C. Cele mai multe defecte apar la spectrină, principala proteină structurală a scheletului membranar al eritrocitului. Majoritatea cazurilor de EE sunt moștenite în model autozomal dominant, cu cazuri rare de mutații *de novo*.

Tabloul clinic

Prezentarea clinică a EE este eterogenă, variind de la purtători asimptomatici la pacienți cu anemie severă, care pune viața în pericol. Majoritatea pacienților cu EE sunt asimptomatici și diagnosticați accidental, în timpul analizelor pentru alte afecțiuni. Au fost identificați purtători asimptomatici care au aceeași anomalie moleculară ca un membru afectat al familiei, însă au frotiuri de sânge periferic normale. Durata de viață a eritrocitelor, normală la majoritatea pacienților, este scurtată doar la aproximativ 10% dintre pacienți.

Piropoikilocitoza ereditară (PPE)

PPE este o cauză rară de anemie, cu o morfologie distinctivă a eritrocitelor în frotiul de sânge periferic, și are un tablou similar celui observat la pacienții cu arsuri grave. Pacienții prezintă, de obicei, anemie severă și constatări de eliptocitoză, poikilocitoză, picnocitoză și fragmentare în frotiul de sânge periferic. Microsferocitoza este comună, iar VEM este de obicei foarte scăzut (50-70 l). Fragilitatea osmotică incubată este crescută. Majoritatea pacienților sunt de origine africană, iar cel puțin o treime dintre pacienții cu PPE au un părinte sau un frate cu EE tipică[15]. Pacienții cu PPE tind să experimenteze hemoliză și anemie severe în copilărie, care se ameliorează treptat, evoluând ulterior către EE.

Diagnostic

Eliptocitele în formă de trabuc sunt semnul distinctiv al EE pe frotiul de sânge periferic. Aceste celule normocrome normocitare variază în număr de la câteva la 100%, cu probabilitatea de hemoliză necorelată cu numărul de celule prezente. De asemenea, pot fi văzute ovalocite, sferocite, stomatocite și celule fragmentate. În unele cazuri, picnocitele pot fi predominante. Eliptocitele pot fi văzute în asociere cu alte afecțiuni, inclusiv anemiile megaloblastice, anemiile hipocrome microcitare (anemia feriprivă și talasemia), sindroamele mielodisplazice și mielofibroza; cu toate acestea, eliptocitele constituie, în general, mai puțin de o treime din hematiile din aceste afecțiuni. Anamneza și analizele de laborator suplimentare clarifică, de obicei, diagnosticul. În cazurile tipice, fragilitatea osmotică incubată este normală, în timp ce în EE severă și PPE, aceasta este crescută.

Alte constatări de laborator în EE sunt similare cu cele găsite în alte anemii hemolitice și sunt markeri nespecifici ai creșterii producției și distrugerii de eritrocite. Numărul de reticulocite este, în general, mai mic de 5%, dar poate fi mai mare atunci când hemoliza este severă.

Tratament

Terapia este rareori necesară la pacienții cu EE. În cazuri rare, pot fi necesare transfuzii ocazionale de eritrocite. În cazurile de EE și PPE severe, splenectomia a fost paliativă, deoarece splina este locul de sechestrare și distrugere a eritrocitelor. Mulți practicieni cred că aceleași indicații pentru splenectomie în SE ar trebui aplicate pacienților cu EE sau PPE simptomatici. Pacienții cu EE sau PPE post-splenectomie experimentează creșterea hematocritului, scăderea numărului de reticulocite și îmbunătățirea simptomelor clinice. La pacienții cu hemoliză semnificativă trebuie administrat zilnic acid folic.

Sindroamele de stomatocitoză ereditară

Hidratarea globulelor roșii este determinată, în primul rând, de concentrația intracelulară a cationilor monovalenți. O creștere netă a ionilor de sodiu și potasiu determină intrarea apei, formând stomatocite sau hidrocite, în timp ce o pierdere netă de sodiu și potasiu produce hematii deshidratate sau xerocite. Au fost raportate numeroase descrieri de anemii hemolitice congenitale sau familiale asociate cu permeabilitate anormală la cationi și, în unele cazuri, cu tulburări ale hidratării eritrocitelor. Acestea variază de la hidrocitoza severă la xerocitoza severă. O caracteristică neobișnuită a sindroamelor stomatocitare este predispoziția la tromboză după splenectomie. Stomatocitoza dobândită a fost asociată cu alcoolism acut și afecțiuni hepatobiliare, administrarea de alcaloizi de vinca, neoplasme și boli cardiovasculare.

Stomatocitoza ereditară suprahidratată (hidrocitoza)

Această grupă de tulburări este caracterizată de stomatocite, eritrocite cu o zonă de paloare centrală în formă de gură pe frotiul de sânge periferic, hemoliză severă, macrocitoză (110-150 l), concentrație crescută a sodiului eritrocitar, concentrație redusă de potasiu și conținut crescut total de Na^+ și K^+. Excesul de cationi crește conținutul de apă celulară, producând celule mari, fragile osmotic, cu o concentrație redusă a CHEM (24-30%). Severitatea clinică a stomatocitozei ereditare suprahidratate este variabilă; unii pacienți experimentează hemoliză și anemie, în timp ce alții sunt asimptomatici.

Stomatocitoza ereditară deshidratată (xerocitoza)

Prelevarea de sânge de la pacienții cu stomatocitoză ereditară deshidratată arată hematii sferice, un număr variabil de stomatocite și codocite (în formă de semn de tras la țintă). Majoritatea pacienților au o morfologie eritrocitară aproape normală, cu doar câteva codocite și, ocazional, un stomatocit. CHEM și VEM (95-115 l) sunt crescute, iar fragilitatea osmotică este redusă (adică rezistența la liza osmotică). Anomalia biochimică specifică o reprezintă reducerea concentrației de potasiu și a celei totale de cationi monovalenți.

2. Tulburările metabolismului eritrocitar. Defectele căii metabolice Embden-Meyerhof sunt moștenite în mod recesiv autozomal și, de obicei, hemoliza este observată doar la homozigot sau heterozigot compus. Heterozigoții, ale căror eritrocite conțin cantități mai mici decât normale ale enzimei mutante, sunt clinic normali. O excepție este reprezentată de deficitul de fosfoglicerat-kinază, o tulburare legată de cromozomul X, cu hemoliză doar la bărbați.

Deficiența de piruvat-kinază

Deficiența de piruvat-kinază (PK) reprezintă aproximativ 90% din defectele moștenite ale căii Embden-Meyerhof și este a doua enzimopatie eritrocitară asociată cu anemia, ca frecvență, după deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD). Deficiența de PK este întâlnită în întreaga lume, dar este mai frecventă la persoanele de origine nord-europeană. Este moștenită în mod autozomal recesiv. Persoanele afectate sunt homozigote sau heterozigote pentru defectele de PK. Heterozigoții sunt clinic normali sau prezintă o hemoliză foarte mică.

Tabloul clinic

Manifestările clinice în deficiența de PK sunt eterogene, variază de la asimptomatic la anemie hemolitică posttransfuzională. Pacienții mai grav afectați prezintă anemie, icter și splenomegalie în copilăria timpurie sau în primele luni de viață. Ocazional, boala poate trece neobservată până mai târziu în viață, când apar complicații legate de anemie și hemoliza cronică, cum ar fi colelitiaza sau crizele aplazice, sau când diagnosticul este stabilit în timpul evaluării pacientului pentru o altă afecțiune.

Diagnostic

Frotiul periferic arată eritrocite normocitare, normocrome, uneori cu spiculi. Poikilocitele și acantocitele pot fi observate și ele. Reticulocitoza este frecventă. Fragilitatea osmotică a eritrocitelor proaspete este, de obicei, normală. Uneori, pacienții prezintă o populație de celule fragilizate osmotic după incubare. Fluorescența NADH sub lumină ultravioletă este un test de screening frecvent utilizat pentru deficitul de PK.

Tratament

Majoritatea pacienților necesită doar management expectativ, cu rare transfuzii, cum ar fi în timpul unui episod aplazic. În cazurile severe, pacienții pot fi dependenți de transfuzie. În aceste cazuri, splenectomia, de obicei, reduce hemoliza și ameliorează anemia. După splenectomie, unii pacienți dezvoltă o reticulocitoză marcată, până la 50-70%. Această reticulocitoză paradoxală este atribuită creșterii supraviețuirii reticulocitelor după îndepărtarea mediului splenic ostil.

Deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Deficiența de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD) este cea mai frecventă tulburare eritrocitară metabolică ereditară, afectând mai mult de 400 de milioane de oameni din întreaga lume[16]. Se crede că prevalența ridicată a deficienței de G6PD se datorează selecției genetice, deoarece eritrocitele cu deficiență de G6PD au un avantaj selectiv împotriva invaziei parazitului malariei *Plasmodium falciparum*.

Au fost descrise peste 100 de mutații în gena G6PD, localizate în Xq28. Cele mai multe mutații sunt substituții de aminoacizi care influențează cinetica enzimei, stabilitatea sau ambele, fiind descrise câteva mutații de deleție și de procesare a ARN-ului rar. Deoarece este legată de cromozomul X, deficiența de G6PD afectează, în primul rând, bărbații. Ei au doar o alelă pentru G6PD și exprimă doar un tip de G6PD.

Tabloul clinic

Deficiența de G6PD este împărțită în cinci clase, pe baza severității clinice și a gradului de deficiență enzimatică. Clasa I este caracterizată de anemie hemolitică acută la nivelul sistemului nervos central, fără cauză precipitantă și deficiență severă de G6PD. Clasa a II-a este caracterizată de hemoliză intermitentă și deficiență severă de G6PD. Clasa a III-a este caracterizată de hemoliză după stres oxidativ și deficiență ușoară de G6PD. Clasele a II-a și a III-a reprezintă împreună peste 90% din variantele de G6PD. Clasele a IV-a și a V-a sunt asimptomatice clinic. Cele mai semnificative sindroame clinice ale deficienței de G6PD sunt anemia hemolitică acută (AHA), icterul neonatal și, rareori, anemia hemolitică acută la nivelul sistemului nervos central.

AHA este cea mai dramatică prezentare clinică a deficienței de G6PD, caracterizată de hemoliză intravasculară acută după expunerea la stres oxidativ. Stresul oxidativ poate fi declanșat de ingerarea anumitor medicamente, cum ar fi primaquină sau compuși sulfo-, expunerea la naftalină, ingerarea de fasole fava sau infecții, acestea din urmă producând hemoliza cel mai frecvent. Simptomele includ iritabilitate, febră, greață, durere abdominală și diaree în decurs de 48 de ore de la expunerea la oxidanți. Urmează hemoglobinuria, icterul și anemia. Splina și ficatul pot fi mărite și dureroase. Cazurile cu anemie severă pot duce la insuficiență cardiacă congestivă. Investigațiile de laborator relevă anemie normocromă, normocitară, cu anizocitoză și reticulocitoză. Pot fi observate poikilocite. Corpusculii Heinz, o descoperire clasică în deficiența de G6PD, pot fi observați, dar nu sunt întotdeauna prezenți, deoarece aceste celule deteriorate sunt rapid eliminate din circulație în splină. Alte constatări de laborator includ hemoglobinuria și prezența de hemoglobină liberă în sânge.

Un alt sindrom clinic semnificativ al deficitului de G6PD este icterul neonatal. Icterul apare rar la naștere, iar incidența maximă este între a doua și a treia zi de viață. Severitatea hiperbilirubinemiei este variabilă. Poate fi severă, ducând la *kernicterus* (icter nuclear) sau chiar la deces. În majoritatea cazurilor, însă, hiperbilirubinemia este tratată eficient cu fototerapie. Este important de remarcat faptul că anemia este foarte rar severă. Etiologia rămâne controversată. S-a sugerat că eliminarea hepatică redusă a bilirubinei este determinantul critic. Alții sugerează că hemoliza este cauza icterului. Cu toate acestea, icterul persistă în unele cazuri chiar și atunci când nu există contact cu agenții cauzali. Icterul neonatal este crescut la nou-născuții cu deficit de G6PD care poartă și un polimorfism al genei de transfer a uridin-difosfoglucuronil-transferazei (UDPGT1), asociată cu sindromul Gilbert.

Anemia hemolitică cronică nesferocitară este asociată cu variante neobișnuite de deficiență de G6PD, de obicei enzime mutante, incapabile să mențină producția bazală de NADPH. Unii pacienți au hemoliză compensată, în timp ce alții necesită transfuzii intermitente. Dependența de transfuzie apare în cazurile cele mai severe.

Tratament

Cel mai bun tratament pentru AHA este prescrierea atentă a medicamentelor și evitarea agenților declanșatori. În afara episoadelor hemolitice acute, acești pacienți nu necesită niciun tratament special. Episoadele de AHA sunt gestionate cu o atenție deosebită la complicațiile hematologice, cardio-pulmonare și renale ale hemolizei. Expunerea la stresul oxidativ ar trebui evitată. Transfuziile de sânge pot fi necesare în timpul episoadelor hemolitice acute. În cazuri severe, splenectomia poate ameliora anemia.

Tulburările metabolismului glutationului

Defectele metabolismului glutationului pot fi asociate cu hemoliza. Clinic, aceste tulburări seamănă cu deficiența de G6PD. Există o anemie hemolitică cronică ușoară până la moderată, cu o sensibilitate crescută la stresul oxidativ.

Sindroamele talasemice

Acestea sunt un grup eterogen de tulburări genetice, rezultate din rata redusă de sinteză a lanțurilor α sau β. Beta-talasemia este mai frecventă în regiunea mediteraneeană, în timp ce alfa-talasemia este mai comună în Orientul Îndepărtat. Clinic, principalele sindroame sunt talasemia majoră dependentă de transfuzie, talasemia non-dependentă de transfuzie (talasemia intermedia), cu un grad moderat de anemie, datorată unei varietăți de defecte genetice, și talasemia minoră, de obicei datorată unui stadiu de purtător de alfa sau beta-talasemie.

Sindroamele de α-talasemie

Acestea sunt cauzate de deleții sau, mai rar, de mutații ale genei alfa-globina. Severitatea clinică este legată de numărul de gene alfa-globina care lipsesc sau sunt inactive. Pierderea tuturor celor patru gene inhibă complet sinteza lanțului alfa și, deoarece lanțul alfa este esențial, atât în hemoglobina fetală, cât și în cea adultă, acest lucru este incompatibil cu viața și duce la moartea intrauterină (hidrops fetal). Deleția a trei gene alfa duce la o anemie microcitară, hipocromă moderat severă, cu splenomegalie. Aceasta este cunoscută sub numele de boala Hb H, deoarece hemoglobina H (β4) poate fi detectată în globulele roșii ale sângelui la acești pacienți prin electroforeză sau în preparatele de reticulocite. În viața fetală, apare Hb Barts (γ4).

Trăsăturile de alfa-talasemie sunt cauzate de pierderea uneia sau a două gene și, de obicei, nu sunt asociate cu anemie. Volumul eritrocitar mediu (VEM) și hemoglobina eritrocitară medie (HEM) sunt scăzute, iar numărul de eritrocite din sânge este mai mare de $5{,}5\times10^{12}$/l. Electroforeza hemoglobinei este normală, iar analiza ADN este necesară pentru a fi siguri de diagnostic. Formele neobișnuite, non-deleționale, ale alfa-talasemiei sunt cauzate de mutații punctiforme care produc disfuncția genelor sau, rar, de mutații care afectează terminarea translației, ceea ce duce la apariția unui lanț alungit, dar instabil (de exemplu, Hb Constant Spring). Două forme rare de alfa-talasemie sunt asociate cu retard mintal. Acestea sunt cauzate de mutații într-o genă de pe cromozomul 16 (ATR-16) sau de pe cromozomul X (ATR-X) care controlează transcripția alfa globinei și a altor gene.

Sindroamele de β-talasemie

Talasemia majoră β

Această afecțiune apare, în medie, la unul din patru copii dacă ambii părinți sunt purtători ai trăsăturii β-talasemiei. Fie nu se sintetizează lanțul β (β0), fie se sintetizează cantități mici (β+). Excesul de lanțuri α precipită în eritroblaști și în hematiile mature, cauzând o eritropoieză ineficientă severă și hemoliză, caracteristice acestei boli. Cu cât este mai mare excesul de lanțuri α, cu atât anemia este mai severă. Producția de lanțuri γ ajută la „curățarea“ excesului de lanțuri α și la ameliorarea afecțiunii. Au fost detectate peste 400 de defecte genetice diferite. Spre deosebire de alfa-talasemie, majoritatea leziunilor genetice sunt mutații punctiforme în loc de deleții genice. Anumite mutații sunt mai frecvente în anumite comunități, iar acest lucru poate simplifica diagnosticul prenatal, care are ca scop detectarea mutațiilor în ADN-ul fetal. Talasemia majoră este adesea rezultatul moștenirii a două mutații diferite, care afectează fiecare sinteza β-globinei (heterozigoți compuși). În unele cazuri are loc deleția genei β, a genelor δ și β sau chiar a genelor δ, β și γ. În altele, încrucișarea inegală a produs gene de fuziune δβ (denumite sindromul Lepore, după prima familie în care acest lucru a fost diagnosticat).

Tabloul clinic

Anemia severă devine evidentă la 3-6 luni după naștere, când ar trebui să aibă loc trecerea de la producția de lanțuri γ la cea de lanțuri β. De obicei, sugarii prezintă în primul an simptome de lipsă de creștere, paloare și abdomenul umflat. Hepatomegalia și splenomegalia apar ca urmare a distrugerii excesive a hematiilor din sânge, a hematopoiezei extramedulare și, mai târziu, din cauza încărcării cu fier. Splenomegalia crește necesarul de sânge prin creșterea distrugerii eritrocitelor și a acumulării acestora, precum și prin producerea măririi volumului plasmatic.

Extinderea oaselor, cauzată de hiperplazia intensă a măduvei, duce la facies talasemic și la subțierea corticalei multor oase, cu o tendință la fracturi și proeminența craniului, cu aspect de „hair-on-end" la radiografie.

Talasemia majoră este boala care, cel mai frecvent, duce la supraîncărcarea cu fier prin transfuzii. Transfuziile regulate sunt, de obicei, începute în primul an de viață și, dacă boala nu este vindecată prin transplantul de celule stem, acestea se continuă pe tot parcursul vieții. De asemenea, absorbția fierului este crescută, din cauza nivelurilor scăzute de hepcidină serică, datorită eliberării proteinelor. La copii, insuficiența de creștere și pubertatea întârziată sunt frecvente, iar fără chelarea fierului, decesul din cauza leziunilor cardiace apare în mod obișnuit în adolescență.

Infecțiile apar frecvent. În perioada copilăriei, fără transfuzie adecvată, anemia predispune la infecții bacteriene. Infecțiile cu pneumococ, *Haemophilus* și meningococ sunt probabile, dacă a fost efectuată splenectomia. *Yersinia enterocolitica* apare în special la pacienții încărcați cu fier, care sunt tratați cu deferoxamină; aceasta poate provoca gastroenterită severă. Supraîncărcarea cu fier predispune și la infecții bacteriene, cum ar fi cea cu *Klebsiella*, și la infecții fungice. Ca rezultat al reducerii deceselor din cauza supraîncărcării cardiace cu fier prin terapia îmbunătățită de chelare, în prezent infecțiile reprezintă o proporție tot mai mare din decese în talasemia majoră.

Boala hepatică în talasemie este cel mai frecvent rezultat al hepatitei C, dar hepatita B este și ea frecventă acolo unde virusul este endemic. Virusul imunodeficienței umane (HIV) a fost transmis la unii pacienți prin transfuzie de sânge. Și supraîncărcarea cu fier poate să provoace leziuni hepatice.

Osteoporoza poate apărea la pacienții bine transfuzați. Este mai frecventă la pacienții diabetici cu anomalii endocrine. Incidența carcinomului hepatocelular este crescută la persoanele cu supraîncărcare cu fier și hepatită cronică B sau C. La astfel de pacienți sunt recomandate ecografia și dozarea alfa-fetoproteinei din ser la fiecare 6 luni.

Diagnosticul de laborator

Există o anemie hipocromă și microcitară severă cu normoblaști, codocite și punctații bazofile pe frotiul de sânge. În prezent, cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) este utilizată de obicei ca metodă de diagnostic de prima linie pentru tulburările hemoglobinei. HPLC sau electroforeza hemoglobinei relevă absența sau aproape absența Hb A, aproape toată hemoglobina circulantă fiind Hb F. Procentajul de Hb A2 este normal, scăzut sau ușor crescut. Analiza ADN-ului este utilizată pentru a identifica defectul pe fiecare alelă, importantă în diagnosticul prenatal.

Tratament

Sunt necesare transfuzii regulate de sânge pentru a menține hemoglobina peste 10 g/l în orice moment. Aceasta necesită, în mod obișnuit, 2-3 unități la fiecare 4-6 săptămâni. Sângele proaspăt, filtrat pentru a îndepărta leucocitele, oferă cea mai bună supraviețuire a eritrocitelor, cu cele mai puține reacții. Pacienții ar trebui să fie genotipați la începutul programului de transfuzie în cazul în care se dezvoltă anticorpi împotriva hematiilor transfuzate.

Terapia de chelare a fierului este esențială, și medicamentele disponibile au îmbunătățit considerabil speranța de viață. Se administrează acid folic regulat (de exemplu, 5 mg/zi), dacă dieta este săracă.

Splenectomia poate fi necesară pentru a reduce necesarul de sânge. Aceasta ar trebui amânată până când pacientul are peste 6 ani, din cauza riscului mare de infecții periculoase post-splenectomie. Terapia hormonală este administrată fie ca substituție, din cauza insuficienței organice, fie pentru a stimula glanda hipofiză, dacă pubertatea este întârziată. Diabetul va necesita terapie cu insulină. Pacienții cu osteoporoză pot avea nevoie de terapie suplimentară, caracteristici ale atrofiei splenice (de exemplu, corpii Howell-Jolly). Testele de screening pentru falciformizare sunt pozitive atunci când sângele este dezoxigenat. HPLC sau electroforeza hemoglobinei: în Hb SS nu se detectează Hb A. Cantitatea de Hb F este variabilă și, de obicei, este între 5 și 15%, cantități mai mari fiind asociate cu o tulburare mai ușoară.

Tratament

Profilaxia – trebuie evitați acei factori cunoscuți care pot precipita crizele, în special deshidratarea, anoxia, infecțiile, staza circulației și răcirea suprafeței pielii. Se administrează acid folic (5 mg pe săptămână). Trebuie avute în vedere nutriția generală bună și igiena corespunzătoare. Vaccinarea împotriva pneumococului, *Haemophilus influenzae* și meningococului și administrarea regulată de penicilină orală sunt eficiente în reducerea ratei de infecție cu aceste microorganisme. Tratamentul cu penicilină orală trebuie să înceapă în momentul diagnosticării și să continue cel puțin până la pubertate. Vaccinarea împotriva hepatitei B este, de asemenea, recomandată, deoarece pot fi necesare transfuzii. Crizele se tratează prin odihnă, căldură, rehidratarea cu fluide orale și/sau cu ser fiziologic intravenos (3 l în 24 de ore) și antibiotice, dacă este prezentă o infecție. Trebuie administrate analgezicele adecvate. Medicamentele potrivite sunt paracetamolul, un agent antiinflamator nesteroidian și opioidele. Transfuzia de sânge este administrată doar dacă există anemie foarte severă cu simptome. Poate fi necesară transfuzia de schimb, în special dacă există leziuni neurologice, o criză de sechestrare viscerală sau crize dureroase repetate. Aceasta vizează obținerea unui procent de Hb S mai mic de 30% în cazurile severe și după un accident vascular cerebral este continuată timp de cel puțin 2 ani.

Este nevoie de o atenție deosebită în timpul sarcinii și al anesteziei. Există dezbateri cu privire la necesitatea transfuziilor de sânge normal pentru reducerea nivelurilor de Hb S în timpul sarcinii sau înainte de naștere ori pentru operații minore. Transfuziile regulate pe parcursul sarcinii se efectuează la pacientele cu istoric obstetrical defavorabil sau cu istoric de crize frecvente. Tehnicile de anestezie și recuperare trebuie aplicate cu grijă, pentru a evita hipoxemia sau acidemia. Transfuziile sunt administrate uneori repetat, ca măsură de profilaxie la pacienții care au crize frecvente sau care au suferit leziuni majore ale organelor (de exemplu, ale creierului) ori care prezintă studii Doppler transcranian anormale. Scopul este de a suprima producția de Hb S o perioadă de câteva luni sau chiar câțiva ani. Supraîncărcarea cu fier, evaluată cel mai bine prin numărul total de unități transfuzate și prin conținutul de fier din ficat (și care poate necesita terapie cu chelatori de fier) și aloimunizarea împotriva sângelui donat sunt probleme frecvente.

Hidroxicarbamida (hidroxiureea) poate crește nivelurile de Hb F și îmbunătățește evoluția clinică la copii sau adulți. Este administrată celor cu boală severă sau moderat severă, de exemplu celor care au trei ori mai multe crize dureroase pe an. Nu ar trebui folosită în timpul sarcinii. Transplantul de celule stem poate vindeca boala, cu o rată de succes de 80%. Rata de mortalitate este mai mică de 10%. Transplantul este indicat doar în cazurile cele mai severe, a căror calitate a vieții sau speranță de viață sunt semnificativ afectate. Cercetarea altor medicamente (de exemplu, butirați) pentru a îmbunătăți sinteza de Hb F sau pentru a crește solubilitatea Hb S este în curs.

Combinația hemoglobină S și alte defecte genetice ale hemoglobinei

Cele mai comune dintre acestea sunt Hb S/β-talasemie și boala de celule falciforme/C. În Hb S/β talasemie, VEM și CHEM sunt mai mici decât în cazul Hb SS homozigot. Imaginea clinică este de anemie cu celule falciforme; splenomegalia este obișnuită. Pacienții cu boală Hb SC au o tendință particulară de tromboză și embolie pulmonară, mai ales în timpul sarcinii. În general, în comparație cu boala cu Hb SS, aceștia au o incidență mai mare a anomaliilor retiniene, anemie mai ușoară, splenomegalie și, în general, o speranță de viață mai mare. Diagnosticul se stabilește prin electroforeza hemoglobinei sau HPLC.

Boala hemoglobinei C

Această anomalie genetică a hemoglobinei este frecventă în Africa de Vest și este cauzată de substituirea lizinei cu acidul glutamic în lanțul β-globinic la aceeași poziție ca și substituția din Hb S. Hb C are tendința de a forma cristale romboidale și în starea homozigotă există o anemie hemolitică ușoară, cu formarea marcată de codocite, celule cu formă romboidală și microsferocite. Splina este mărită. Purtătorii prezintă doar câteva codocite.

Boala hemoglobinei D

Aceasta este o grupă de variații ale hemoglobinei care au aceeași mobilitate electroforetică. Heterozigoții nu prezintă anomalii hematologice, în timp ce homozigoții au o anemie hemolitică ușoară.

Boala hemoglobinei E

Aceasta este cea mai frecventă variantă de hemoglobină din Asia de Sud-Est. În starea homozigotă, există o anemie microcitară ușoară, hipocromă. Cu toate acestea, hemoglobina E/β0-talasemia seamănă atât clinic, cât și hematologic cu β0-talasemia homozigotă.

Bibliografie

1. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica.* 2011;96(5):655-63.
2. Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;114(15):3167-72.
3. Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune haemolytic anemia: Recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev.* 2010;24(3):195-210.
4. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014;124(19):2930-6.
5. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med.* 2011;9:1.
6. Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, et al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2000;108(3):198-204.
7. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, et al.Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore.)* 2005;84(4):225-230.
8. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicente rphase 3 trial of the complement inhibitor eculizumab for thetreatment of paroxysmal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-1847.
9. Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarin-Arzaga L, et al. Low-doserituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood.* 2010; 116(23):4783-4785.
10. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-doserituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood.* 2012;119:3691-3697.
11. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;163(3):393-399.
12. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2015;125(21):3223-3229.
13. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117(25):6786-6792.
14. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. A closer look at paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Intern Med.* 2010;21(4):260-267.
15. Bruce LJ. Hereditary stomatocytosis and cation leaky red cells—recent developments. *Blood Cells Mol Dis.* 2009;42(3):216-222.
16. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008;371(9606):64-74.
17. Iolascon A, Avvisati RA, Piscopo C. Hereditary spherocytosis. *Transfus Clin Biol.* 2010;17(3):138-142.
18. Mohandas N, Gallagher PG. Redcell membrane: past, present and future. *Blood.* 2008;112(10):3939-3948.

Capitolul 51

Leucemiile acute și cronice

Ondin I.R. Zaharia, Tiberiu Sultan

LEUCEMIA ACUTĂ MIELOIDĂ

Definiție

Leucemia acută mieloidă (LAM) reprezintă un grup eterogen de cancere de sânge agresive, cu origine în linia mieloidă, caracterizat de expansiunea clonală a precursorilor hematopoietici maligni ce interferează cu producția normală a celulelor sangvine.

Epidemiologie

LAM reprezintă aproximativ o treime din totalul leucemiilor și este cel mai comun tip de leucemie acută la adulți. Rata de incidență în Europa variază între 2,07 și 3,24 la 100 000 de locuitori pe an, cu o ușoară preponderență la sexul masculin[1]. Vârsta mediană la prezentare este de aproximativ 68 de ani[2].

Etiopatogenie

LAM este consecința transformării maligne a precursorilor mieloizi. Această transformare determină apariția uneia sau mai multor clone cu capacitate de proliferare, care sunt însă blocate în procesul de diferențiere și nu pot intra în apoptoză.

Sunt identificate multiple anomalii cromozomiale specifice, care afectează gene ce reglează creșterea celulară sau procesul de diferențiere. Există „ipoteza celor două lovituri" a leucemogenezei, care implică LAM ca fiind consecința a cel puțin două mutații: una ce oferă un avantaj de proliferare (mutații de clasa I) și alta ce blochează diferențierea (mutații de clasa II)[3].

Tabloul clinic

Pacienții cu LAM se prezintă cu cele mai multe simptome legate de complicațiile pancitopeniei: fatigabilitate semnificativă, infecții de severitate variabilă, hemoragii (gingivoragii, epistaxis, echimoze, peteșii).

Febra reprezintă aproape întotdeauna un semn de infecție, de aceea, odată obiectivată, trebuie să fie găsit cât mai devreme punctul de plecare (pulmonar, digestiv, cutanat) și să fie inițiată antibioterapia cu spectru larg. O mică parte din pacienți prezintă febră datorată doar prezenței bolii leucemice, mai frecvent la cei diagnosticați cu leucemie acută promielocitară[4].

Paloarea tegumentară este des întâlnită și apare secundar anemiei. De asemenea, pe piele se pot obiectiva peteșii sau echimoze apărute fie în context trombocitopenic, fie datorate coagulării intravasculare diseminate. Determinările cutanate (*leukemia cutis*), mai frecvent întâlnite în subtipurile monocitare sau mielo-monocitare (M4, M5), apar la aproximativ 13% din pacienți și sunt de obicei nodulare, de culoare violacee[5].

Jumătate din pacienți prezintă manifestări oftalmice, de la paloare conjunctivală la hemoragii retiniene și edem papilar, obiectivate la examenul fundului de ochi. Dintre cei cu modificări, aproximativ 70% sunt asimptomatici[6].

Implicarea sistemului nervos central (SNC) apare mai rar și, de obicei, la pacienții cu LAM cu componentă monocitară (M4, M5) sau cu numărul de leucocite mare. Aceștia sunt fie asimptomatici, fie relatează cefalee, pareze de nervi cranieni sau tulburări de vedere.

Organomegalia (hepatosplenomegalia, adenopatiile periferice) poate fi întâlnită în LAM cu frecvență variabilă.

Examinarea cavității orale și a faringelui nu trebuie scăpată din vedere. Pot fi evidențiate candidoză orală, leziuni herpetice sau hipertrofie gingivală (mai frecvent în subtipurile monocitare).

Durerea osoasă poate apărea, de obicei, la nivelul sternului și al extremităților inferioare, secundar expansiunii cavității medulare, dată de proliferarea necontrolată a celulelor leucemice.

Foarte rar, pacienții se pot prezenta cu sarcom mieloid (mieloblastom, clorom), determinare extramedulară proeminentă apărută cutanat, gingival, osos, în țesuturile moi sau în ganglionii limfatici.

Investigații paraclinice

Hemoleucograma arată de cele mai multe ori prezența unei anemii normocrome normocitare de severitate variabilă, cu reticulocite normale sau scăzute (aregenerativă). Cea mai mare parte a pacienților prezintă trombocitopenie la diagnosticare, cu valori ≤100 000/mm^3, un sfert dintre ei având valori ≤25 000/mm^3. Valoarea numărului de leucocite este variabilă, cu mediana situată la 15 000/mm^3; 20% prezintă valori ≥100 000/mm^3 (aproximativ un sfert), iar 20-40% ≤5 000/mmc[7]. Marea majoritate au mieloblaști circulanți în periferie, ce pot fi detectați de aparatele automate ca celule atipice, care vor putea fi ulterior confirmate pe frotiul de sânge periferic.

Frotiul de sânge periferic evidențiază așa-numitul hiatus leucemic – prezența blaștilor și a celulelor mature fără forme intermediare. Mieloblaștii sunt celule imature cu nucleu de dimensiune crescută, de obicei cu nucleoli proeminenți, citoplasmă redusă și morfologie variabilă, în funcție de subtipul leucemic. Prezența corpilor Auer (structuri granulare roșii/roz în citoplasmă) este patognomonică pentru mieloblaști.

Reacția citochimică caracteristică LAM este mieloperoxidaza pozitivă, ce diferențiază LAM de leucemia acută limfoblastică (LAL).

Imunofenotiparea sângelui periferic sau a sucului medular poate identifica mieloblaștii în funcție de prezența anumitor antigene de suprafață, ce ajută la diferențierea între diferitele subtipuri de LAM. Amintim cei mai frecvenți markeri identificați în LAM: CD34 (marker de celulă stem), CD13, CD33, HLA-DR.

Aspiratul medular sau biopsia osteomedulară reprezintă o componentă-cheie în diagnosticul leucemiei acute și evidențiază o măduvă osoasă hipercelulară, ca urmare a înlocuirii componentelor celulare normale (hematopoieza normală) cu celule imature și nediferențiate.

O altă componentă importantă în stabilirea diagnosticului de certitudine o reprezintă examenul citogenetic. Astfel, cariotiparea clasică evidențiază în mai mult de jumătate din cazuri anomalii citogenetice. Examenul FISH (hibridizare fluorescentă *in situ*) poate identifica mutații specifice ce ajută în diagnosticul, tratamentul sau monitorizarea pacienților cu LAM.

Studiile moleculare sunt și ele utile, deoarece pot identifica mutații ce influențează selecția agenților terapeutici utilizați și aduc totodată și date referitoare la prognosticul bolii.

De menționat prezența modificărilor electrolitice secundare turnoverului celular crescut, cu semne precum hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia și hipofosfatemia, ce pot atrage atenția asupra existenței sindromului de liză tumorală, o urgență oncologică potențial letală.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de LAM se stabilește în urma îndeplinirii următoarelor două criterii:

- Documentarea infiltratului medular (prin puncție aspirativă sau biopsie osteomedulară) cu minim 20% blaști din totalitatea celulelor;
- Demonstrarea originii mieloide (prezența corpilor Auer, mieloperoxidaza pozitivă, markeri imunofenotipici specifici).

Există câteva mențiuni în ceea ce privește diagnosticul pozitiv al leucemiei acute. În primul rând, obiectivarea prezenței blaștilor în sângele periferic în procent de 20% atrage automat după sine prezența blaștilor în măduva osoasă în cantitate suficientă pentru a pune diagnosticul de LAM, deci nu trebuie așteptat rezultatul medulogramei. În al doilea rând, evidențierea următoarelor modificări genetice pune diagnosticul de LAM, indiferent de procentajul blaștilor în periferie sau în măduva osoasă:

- t(8;21) – echivalentul LAM cu fuziune RUNX1::RUNX1T1;
- inv(16), t(16;16) – echivalentul LAM cu fuziune CBFB::MYH11;
- t(15;17) – echivalentul LAM cu fuziune PML::RARα (leucemia acută promielocitară).

Clasificarea bolii

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) clasifica în 2022 LAM (Tabelul 1) în funcție de modificările genetice/moleculare, precum și din punctul de vedere al maturației[8].

O clasificare mai veche, încă utilizată în practica curentă, FAB (French-American-British), împarte LAM în funcție de aspectul morfologic (Tabelul 2).

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al LAM se face cu alte malignități hematologice, cauze de citopenii sau reacții leucemoide.

Principalele neoplazii ce trebuie diferențiate sunt:

- Sindroamele mielodisplazice (procentul de blaști este sub 20%);

TABELUL 1. Clasificarea LAM – OMS 2022

Leucemia acută mieloidă cu anomalii genetice definite	LAM cu fuziune a genelor	PML::RARα
		RUNX1::RUNX1T1
		CBFB::MYH11
		DEK::NUP214
		RBM15::MRTFA
		BCR::ABL1
	LAM cu rearanjamente genice	KMT2A
		MECOM
		NUP98
	LAM cu mutații ale genelor	NPM1
		CEBPA
	LAM cu modificări mielodisplazice	
	LAM cu alte modificări genetice definite	
LAM definită după diferențiere	Leucemia acută mieloidă fără maturație	
	Leucemia acută cu minimă maturație	
	Leucemia acută cu maturație	
	Leucemia acută bazofilică	
	Leucemia acută mielo-monocitară	
	Leucemia acută monocitară	
	Leucemia acută eritroidă	
	Leucemia acută megacarioblastică	

- LAL sau leucemiile cu fenotip mixt, în care evidențierea liniei mieloide este dificilă și se face doar prin imunofenotipare;
- Leucemia mieloidă cronică cu puseu blastic mieloid (diferența o reprezintă prezența t(9;22) – oncogena BCR:ABL1) – entitate important de diferențiat datorită încorporării inhibitorului de tirozinkinază în protocolul de tratament.

Există multiple cauze de citopenii, dar sunt ușor de deosebit dacă anamneza se face în mod corespunzător:

- Utilizarea recentă a anumitor agenți terapeutici: metotrexat, carbamazepină, trimetoprim-sulfametoxazol, cloramfenicol;
- Expunerea acută la radiații ionizante sau agenți toxici (benzen, toluen);
- Deficitul nutrițional (vitamina B_{12}, acid folic) sau toxicitatea medulară directă indusă de consumul de alcool;
- Existența unor patologii ereditare (anemia Fanconi).

Alte cauze de citopenii imposibil de suspectat din anamneză, dar facil de diferențiat sunt:

- Supresia medulară indusă de infecții (infecția cu virusul imunodeficienței umane – HIV, virusul hepatitic C, parvovirusul B19) – în care serologia pozitivă orientează clinicianul;
- Sechestrarea splenică (ciroză) – fără blaști în sângele periferic sau în măduvă;

TABELUL 2. Clasificarea LAM – FAB

M0	Leucemia acută mieloidă nediferențiată
M1	Leucemia acută cu minimă maturație
M2	Leucemia acută cu maturație
M3	Leucemia acută promielocitară
M4	Leucemia acută mielomonocitară
M4 eos	Leucemia acută mielomonocitară cu eozinofilie
M5	Leucemia acută monocitară
M6	Leucemia acută eritroidă
M7	Leucemia acută megacariocitară

- Patologii autoimune (lupus) – prezența autoanticorpilor, absența blaștilor.

Nu în ultimul rând, trebuie avută în vedere posibilitatea existenței unei reacții leucemoide – neutrofilia cu valori crescute, cu devierea la stânga a formulei leucocitare – reacție ce apare frecvent ca răspuns la un proces infecțios sau, mai rar, ca sindrom paraneoplazic. În acest caz, cauza este de cele mai multe ori evidentă, iar în caz contrar, absența hiatusului leucemic (sau a formulei leucocitare deviate la stânga) liniștește clinicianul.

Tratament

Tratamentul leucemiilor acute mieloide se face doar în centre de specialitate, de către medici hematologi cu experiență în tratarea acestora. Alegerea terapiei se face în funcție de stratificarea riscului, statusul de performanță a pacientului, comorbidități și, poate cel mai important, dorințele acestuia. De asemenea, este imperios necesar a se diferenția leucemia acută promielocitară de celelalte categorii ale LAM, datorită abordării terapeutice diferite.

Tratamentul LAM cuprinde două părți: inducția remisiunii și consolidarea. Scopul inducției remisiunii este de a elimina cât mai multe celule neoplazice, iar al consolidării de a elimina restul celulelor tumorale.

La inducție, pentru pacienții cu status de performanță bun, fără comorbidități, se preferă alegerea unui regim de tratament intensiv, cel mai frecvent utilizat fiind „7+3“ – 7 zile de infuzie continuă cu citarabină și 3 aplicații de antraciclină. Dacă prezintă mutații specifice, acestui regim i se poate adăuga și un inhibitor specific (de exemplu midostaurină la cei cu FLT3 sau ivosidenib la cei cu IDH).

Odată indusă remisiunea completă (obiectivată după recuperarea medulară ca <5% blaști pe medulogramă), se trece la etapa următoare, consolidarea. Aceasta se poate face fie prin cicluri de chimioterapie de consolidare (citarabină în doze mari), fie prin transplant alogen de celule stem hematopoietice.

TABELUL 3. Factorii de prognostic ai LAM

Factori de prognostic favorabil	Factori de prognostic nefavorabil
Vârsta <50 de ani	Vârsta >60 de ani
Scorul de performanță Karnofsky >60%	Scorul de performanță Karnofsky <60%
Fără antecedente hematologice sau chimioterapie/radioterapie anterioară	Cu antecedente hematologice sau chimioterapie/radioterapie anterioară
Prezența t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(15;17)	Anomalii complexe ale kariotipului, −5, −7,
Prezența mutațiilor NPM1, CEBPA	Prezența mutației FLT3-ITD, IDH1/IDH2

Decizia de a urmări una din posibilități ține cont de statusul de performanță al pacientului, stratificarea riscului și posibilitatea efectuării transplantului (existența unui donator compatibil, eligibilitatea pacientului, disponibilitatea centrului de transplant).

Pentru pacienții care nu tolerează regimurile intensive se preferă alegerea unor tratamente de intensitate scăzută, cu rolul de a controla boala, a ameliora simptomele și a prelungi supraviețuirea, cei mai utilizați fiind agenții hipometilanți (azacitidina, decitabina) și inhibitorii de BCL-2 (venetoclax) până la progresia bolii sau intoleranță.

Tratamentul leucemiei acute promielocitare se face utilizând fie protocoale care cuprind trioxid de arsenic și acid trans-retinoic (ATRA), fie protocoale cu ATRA, citarabină și antraciclină, atât în inducție, cât și în consolidare. Spre deosebire de celelalte categorii de LAM, fiind un subtip încadrat la categoria „risc favorabil", nu se indică utilizarea transplantului de celule stem hematopoietice.

Evoluție. Complicații

Netratată, LAM evoluează rapid către deces, cu o durată variabilă, de la câteva zile de la diagnosticare (exemplu leucemia acută promielocitară) la săptămâni, de obicei din cauza complicațiilor date de pancitopenie.

Anemia în LAM se datorează atât evoluției bolii, cât și terapiei medicamentoase; este de obicei normocromă, normocitară, de severitate variabilă și se tratează prin substituție în cazurile severe (transfuzie de masă eritrocitară).

Perioadele lungi de neutropenie, mai ales secundară chimioterapiei, se asociază frecvent cu stări febrile și expun pacientul la risc de infecție bacteriană, fungică sau de reactivări virale.

Sângerările apar din cauza trombocitopeniei, disfuncției plachetare sau tulburărilor de coagulare. Coagularea intravasculară diseminată (CID) poate apărea în toate tipurile de LAM, însă este mai des întâlnită în leucemia acută promielocitară sau în cazurile de LAM cu componentă monocitară cu număr de leucocite crescut. Indicația de tratament prin substituție (masă trombocitară) apare la valori ale trombocitelor între 10 000 și 30 000/mm^3.

TABELUL 4. Clasificarea LAM conform ELN

Risc favorabil (scăzut)	t(8;21); RUNX1-RUNX1T1
	inv(16) sau t(16;16); CBFB-MYH11
	NPM1 mutant fără FLT3-ITD
	CEBPA mutant bialelic
Risc intermediar	NPM1 mutant și FLT3-ITD
	NPM1 nemutant fără FLT3-ITD
	t(9;11); MLLT3-KMT2A
Risc nefavorabil (crescut)	t(6;9); DEK-NUP214
	t(v;11); rearanjamente ale KMT2A
	t(9;22); BCR-ABL1
	inv(3) sau t(3;3); GATA2, MECOM (EVI1)
	Cariotip complex, cariotip monozomal
	NPM1 nemutant și FLT3-ITD
	RUNX1 mutant
	ASXL1 mutant
	TP53 mutant

Hiperleucocitoza simptomatică (leucostaza) apare la valori ale leucocitelor cuprinse între 50 000 și 100 000/mm^3, se manifestă prin fenomene neurologice sau insuficiență respiratorie și reprezintă o urgență medicală. Scăderea numărului de leucocite se face rapid cu ajutorul tratamentului de inducție, iar la pacienții la care nu este posibilă inițierea chimioterapiei de inducție se poate apela la hidroxiuree sau leucafereză.

Implicarea sistemului nervos central este rară însă, dacă este obiectivată (de obicei prin debutul simptomelor), se poate apela la administrarea terapiei intratecale sau a radioterapiei.

La pacienții cu număr de leucocite mare poate apărea sindromul de liză tumorală prin distrugerea rapidă a celulelor tumorale, caracterizat de insuficiență renală acută și hiperuricemie. În aceste cazuri, managementul se face prin hidratarea intensivă și administrarea de alopurinol.

Prognosticul și monitorizarea bolii

Factorii de prognostic utilizați în LAM sunt enumerați în Tabelul 3.

În 2017, ELN (*European Leukemia Net*) stratifica LAM pe grupe de risc (favorabil, intermediar și nefavorabil) în funcție de anomaliile genetice, stratificare încă utilizată în practica curentă, deși impactul prognostic se modifică odată cu apariția și utilizarea uzuală a inhibitorilor specifici (Tabelul 4).

Pacienții sunt monitorizați clinic și biologic după obținerea remisiunii complete (<5% blaști după recuperarea medulară), însă nu există un consens în ceea ce privește protocolul optim de urmărire a pacientului cu LAM. Sunt utilizate imunofenotiparea și testele PCR (de exemplu BCR:ABL, PML:RARα) pentru a detecta boala minimă reziduală, cu sensibilitate variabilă.

Bibliografie

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19): 3724-34.
2. Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia-clinical management of 15 patients. *Am J Hematol.* 1980;8(4):347-59.
3. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP . Leukemia cutis.*Dermatol Clin.* 1994;12(2):419-31.
4. Mohammad UH, Muhammad HA, NimraN, et al. Ophthalmic manifestations of acute leukemia. *Cureus.* 2019; 11(1):e3837.
5. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute myeloid leukemia: can a better understanding of the underlying molecular pathophysiology lead to novel treatments? *Cells.* 2020; 9(10): 2310.
6. Khoury JD, Solary E,Abla O, et al.The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia.* 2022;36: 1703–1719.

LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

Definiție

Leucemia acută limfoblastică (LAL) este un cancer cu origine în linia limfoidă, caracterizat de expansiunea clonală necontrolată a limfocitelor imature, care conduce progresiv la invazia măduvei osoase și organelor limfoide.

Epidemiologie

Incidența anuală estimată a LAL la nivel global este de 1-5 cazuri la 100 000 de locuitori pe an, majoritatea cazurilor fiind cu fenotip de limfocit B (LAL-B)[1].

LAL-B este, în principal, o boală a copiilor, cu marea majoritate a cazurilor la copiii cu vârsta ≤6 ani și cu al doilea vârf de incidență la adulții de ≥60 de ani[1]. LAL-B apare cu o frecvență ușor mai crescută la persoanele de sex masculin.

LAL-T apare mai frecvent în adolescență și la adultul tânăr, cu o predominanță de 2:1 la sexul masculin[2].

Etiopatogenie

LAL apare din cauza acumulării multiplelor defecte genetice, ce au drept rezultat alterarea mecanismelor de reglare a proliferării și diferențierii celulare. Astfel, are loc o transformare malignă, ce apare de obicei la nivelul celulei stem pluripotente, cu expansiune clonală, imună la mecanismele apoptotice, care conduce în final la înlocuirea hematopoiezei normale.

Tabloul clinic

Majoritatea pacienților prezintă simptomatologie legată de insuficiența medulară: fatigabilitate semnificativă, infecții de severitate variabilă, hemoragii (gingivoragii, epistaxis, echimoze, peteșii). Paloarea tegumentară este des întâlnită și apare secundar anemiei. Tot la nivel tegumentar se pot obiectiva peteșii, purpură sau echimoze apărute spontan, în context trombocitopenic.

Simptomatologia B (febră, transpirații nocturne, scădere ponderală marcată) și durerile osoase și articulare, adeseori accentuate, sunt întâlnite frecvent.

Aproximativ jumătate din pacienți prezintă la momentul diagnosticării hepato-splenomegalie și adenopatii periferice palpabile.

Spre deosebire de leucemia acută mieloblastică (LAM), afectarea sistemului nervos central este mai frecvent întâlnită în LAL (mai ales în subtipul LAL-T), poate apărea oricând pe parcursul bolii și se manifestă prin neuropatii ale nervilor cranieni sau simptome meningiene.

LAL poate afecta multiple alte organe: leziuni cutanate/subcutanate, afectarea testiculară la pacienții de sex masculin, rinichi, sistem digestiv sau leziuni osteolitice izolate.

În LAL-T, o mare parte a pacienților se prezintă cu masă mediastinală, de obicei anterioară, voluminoasă („bulky“) (≥10 cm în diametru, ≥1/3 din diametrul toracelui), ce se poate complica cu obstrucții traheale, efuziuni pericardice, tamponadă cardiacă sau sindrom de venă cavă superioară.

Ritmul de evoluție a bolii este variabil, unii pacienți prezentând simptome ce au progresat pe parcursul a mai multe săptămâni, alții cu evoluție acută (câteva zile).

Investigații paraclinice

Hemoleucograma evidențiază, de cele mai multe ori, prezența unei anemii normocrome normocitare, cu trombocitopenie de grade variabile. Numărul de leucocite este variabil, însă, de cele mai multe ori, pacienții prezintă neutropenie.

Pe frotiul de sânge periferic se obiectivează limfoblaști, celule de dimensiuni variabile, cu citoplasma redusă ori moderată, nucleul cu cromatina fină, ce pot prezenta nucleoli multipli. Uneori, se pot evidenția granule azurofile citoplasmatice, iar corpii Auer nu sunt prezenți niciodată.

La citochimie, blaștii sunt PAS (*periodic acid Schiff*) pozitivi și MPOX (mieloperoxidază) negativi.

Imunofenotiparea identifică limfoblaștii în funcție de prezența anumitor antigene de suprafață, cei mai frecvenți fiind:

- CD7, cCD3, CD2, CD5, CD4, CD8 în LAL-T;
- CD19, cCD79a, cCD22, CD20 în LAL-B.

Examenul citogenetic trebuie efectuat întotdeauna la un pacient cu suspiciunea de LAL, atât cariotiparea clasică, cât și hibridizarea fluorescentă *in situ* (FISH), ce poate evidenția prezența KMT2A sau fuziunea BCR:ABL1, care schimbă prognosticul și atitudinea terapeutică. Rearanjamentele genice ale receptorilor antigenelor (BCR – B-*cell receptor*, TCR – T-*cell receptor*) sunt variabile și nespecifice liniei celulare, astfel încât pot fi întâlnite rearanjamente ale BCR/TCR atât în LAL-T, cât și în LAL-B.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de LAL se pune în urma îndeplinirii următoarelor două criterii:

- Documentarea infiltratului medular (prin puncție aspirativă sau biopsie osteomedulară), cu minim 20% blaști din totalitatea celulelor;
- demonstrarea originii limfoide (mieloperoxidaza negativă, markeri imunofenotipici specifici).

Clasificarea bolii

În 2016, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a clasificat LAL (Tabelul 5) în funcție de modificările genetice/moleculare specifice[3].

TABELUL 5. Clasificarea LAL – OMS 2016

Leucemia acută limfoblastică – B
Leucemia acută limfoblastică – B, nespecificată
Leucemia acută limfoblastică – B cu anomalii genetice recurente
Leucemia acută limfoblastică – B cu t(9;22) ; BCR-ABL1
Leucemia acută limfoblastică – B cu t(v;11) ; KMT2A
Leucemia acută limfoblastică – B cu t(12;21) ; ETV6-RUNX1
Leucemia acută limfoblastică – B cu hiperdiploidie
Leucemia acută limfoblastică – B cu hipodiploidie
Leucemia acută limfoblastică – B cu t(5;14) ; IL3-IGH
Leucemia acută limfoblastică – B cu t(1;19) ; TCF3-PBX1
Leucemia acută limfoblastică – B BCR-ABL1-*like*
Leucemia acută limfoblastică – B cu iAMP21
Leucemia acută limfoblastică – T

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial în LAL include patologii atât maligne, cât și nemaligne.

Există multiple cauze de limfocitoză, majoritatea de natură infecțioasă, ce pot mima LAL:

- Sindroamele de mononucleoză infecțioasă: agenții responsabili sunt virusul Epstein-Barr (cel mai frecvent), citomegalovirusul, *Toxoplasma*; manifestările clinice includ febra și adenopatiile periferice; limfocitoza atinge maximul după două-trei săptămâni de evoluție și persistă aproximativ două luni; limfocitoza este cu limfocite T mature CD8+; se pot asocia anemie hemolitică și trombocitopenie;
- Infecția cu *Bordetella pertussis*: limfocitoza este policlonală, atât cu limfocite T, cât și cu limfocite B mature, care au un aspect morfologic specific, cu nucleu clivat;
- Boala ghearelor de pisică: infecție cauzată de *Bartonella henselae*, caracterizată de adenopatii periferice, manifestări neurologice și oculare; limfocitoza este cu limfocite mari, atipice și policlonală.

Alte cauze de limfocitoză policlonală, cu valori ce nu depășesc 15 000/mm^3, mai rar întâlnite sunt reacțiile de hipersensibilitate la medicamente (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS), stresul medical sever (traumatismul, *status epilepticus*, urgențele cardiace), asplenia (post-splenectomie) sau intoxicația cu metale grele.

În ceea ce privește entitățile maligne, deoarece aspectul morfologic nu este suficient pentru a se stabili un diagnostic de certitudine, imunofenotiparea și modificările citogenetice/moleculare sunt cruciale pentru a diferenția LAL de acestea. Amintim doar câteva entități care intră în această categorie și elementele caracteristice patologiei:

- Limfomul Burkitt (celula este de talie medie, indice de proliferare Ki67 aproximativ 100%, prezența Ig de suprafață, MYC+);
- Leucemia limfatică cronică (celula este cu aspect matur, CD5+);
- Leucemia cu plasmocite (CD38+, prezența imunoglobulinelor monoclonale);
- Timomul bogat în limfocite (cheratină+, proliferare policlonală a timocitelor cu aspect asemănător blastului limfoid).

Tratament

Tratamentul leucemiilor acute limfoblastice se face doar în centre de specialitate, de către medici hematologi cu experiență în tratarea acestora. Există multiple protocoale (CALGB, UKALL, GRAALL, BFM), majoritatea derivate din regimurile folosite în patologia pediatrică, ce utilizează diverși agenți farmacologici în doze și combinații diferite. Toate regimurile utilizate în practica curentă conțin vincristină, un glucocorticoid și antraciclină[4]. Dat fiind riscul mare de apariție a determinărilor în sistemul nervos central pe parcursul evoluției patologiei, majoritatea încorporează și forme de profilaxie: administrări intratecale sau doze mari de metotrexat, ce penetrează bariera hemato-encefalică, sau iradiere craniană. Unele protocoale au adăugat multipli agenți care nu au îmbunătățit rata de succes (obținerea răspunsului hematologic complet), dar au grăbit momentul obținerii al acestuia[5]. Dintre aceștia, amintim ciclofosfamida, citarabina, 6-mercaptopurina și asparaginaza. La pacienții vârstnici sau cu multiple comorbidități, care nu pot tolera regimurile intensive de tratament se reduc dozele ori se elimină anumite chimioterapice.

Spre deosebire de LAM, tratamentul LAL cuprinde trei părți: inducția remisiunii, consolidarea și menținerea remisiunii. Scopul inducției remisiunii este de a elimina cât mai multe celule neoplazice (de la aproximativ 10^{12} celule la 10^{9}), iar al consolidării este de a elimina restul celulelor tumorale. Tratamentul de menținere are ca scop blocarea emergenței unei clone maligne, ce ar fi scăpat sau supraviețuit tratamentului de consolidare. Dacă se evidențiază prezența cromozomului Philadelphia (Ph+), se alege un regim ce include un inhibitor de tirozinkinază (TKI).

În inducție, toate regimurile utilizate în practica curentă conțin vincristină, un glucocorticoid și antraciclină[4]. Profilaxia afectării sistemului nervos central reprezintă de cele mai multe ori o regulă.

Consolidarea se face fie prin chimioterapie, fie cu ajutorul alotransplantului de celule stem hematopoietice. Chimioterapia de consolidare conține substanțe cu doze și calendar de administrare diferite de la protocol la protocol, de obicei ciclofosfamidă, 6-mercaptopurină, citarabină, vincristină și doxorubicină. Profilaxia sistemului nervos central este de asemenea inclusă. Posibilitatea efectuării transplantului ține cont de multipli factori: stratificarea riscului, existența unui donator compatibil, toleranța pacientului la regimurile de mieloablație, disponibilitatea centrului de transplant, menținerea răspunsului hematologic complet până la data transplantului etc.

Menținerea se face doar la pacienții la care s-a optat pentru utilizarea chimioterapiei de consolidare. Regimurile standard conțin administrări zilnice de 6-mercaptopurină, săptămânale de metotrexat și lunare de vincristină și prednison. Durata tratamentului de menținere este de doi sau trei ani.

Evoluție. Complicații

Netratată, LAL evoluează rapid către deces o perioadă de până la câteva săptămâni de la diagnosticare, de obicei din cauza complicațiilor date de pancitopenie sau de invazia de organ.

Anemia în LAL se datorează atât evoluției bolii, cât și terapiei medicamentoase; este de obicei normocromă, normocitară, de severitate variabilă și se tratează prin substituție în cazurile severe (transfuzie de masă eritrocitară).

Perioadele lungi de neutropenie, mai ales secundare chimioterapiei, se asociază frecvent cu stări febrile și expun pacientul la risc de infecție bacteriană, fungică sau de reactivări virale.

Sângerările apar fie din cauza trombocitopeniei, fie a disfuncției plachetare sau a tulburărilor de coagulare. Indicația de tratament prin substituție (masă trombocitară) există la valori ale trombocitelor între 10 000/mm^3 și 30 000/mm^3. De menționat, la protocoalele ce conțin asparaginază se are în vedere riscul crescut de apariție a fenomenelor trombotice, chiar și la valori scăzute ale trombocitelor.

Hiperleucocitoza simptomatică (leucostaza) apare la valori ale leucocitelor cuprinse între 50 000 și 100 000/mm^3, se manifestă prin fenomene neurologice sau insuficiență respiratorie și reprezintă o urgență medicală. De cele mai multe ori, corticoterapia administrată anterior tratamentului de inducție (prefaza) scade rapid numărul de leucocite, fără a se apela la leucafereză.

La pacienții cu număr mare de leucocite poate apărea sindromul de liză tumorală, prin distrugerea rapidă a celulelor tumorale, caracterizat de insuficiență renală acută și hiperuricemie. În aceste cazuri, managementul se face prin hidratarea intensivă și administrări de alopurinol.

Implicarea sistemului nervos central este mai frecvent întâlnită decât în LAM și se manifestă prin fenomene de meningism sau pareze de nervi cranieni. Însă, având în vedere încorporarea profilaxiei afectării sistemului nervos central în protocoalele terapeutice, incidența a scăzut semnificativ.

Prognosticul și monitorizarea bolii

LAL este o boală eterogenă cu evoluție și rată de succes a terapiei ce variază în funcție de constatările clinice, citogenetice și moleculare. De aceea, pacienții trebuie evaluați la atingerea primei remisiuni hematologice complete, pentru a se determina riscul de recădere[6].

Pacienții sunt stratificați în risc standard și risc crescut, însă, de obicei, majoritatea se încadrează în a doua categorie. Astfel, pacienții cu una din următoarele prezintă risc crescut:

- Leucocitoză la diagnosticare ≥30 000/mm^3 în LAL-B și ≥100 000/mm^3 în LAL-T;
- Anomalii citogenetice: t(4;11), t(1;19), t(9;22);
- Imunofenotip de celulă B progenitoare (CD19+, CD79a+, cCD22+, CD10-);
- Durata obținerii răspunsului hematologic complet mai mare de 4 săptămâni;
- Vârsta ≥60 de ani;
- Boală minimă reziduală pozitivă (≥ o celulă neoplazică la 10^3 celule analizate).

Pentru a se obiectiva prezența recăderii sau a bolii minime reziduale, pacienții sunt investigați periodic (intervalul optim este necunoscut) după terminarea tratamentului de menținere, prin puncții aspirative medulare și imunofenotipare.

Bibliografie

1. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005;14(1):53.
2. Boucheix C, David B, Sebban C, et al.Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 1994;84(5):1603.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391.
4. Laport GF, Larson RA.Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol.* 1997;24(1):70.
5. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Goldstone AH Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993., ECOG, MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. *Blood.* 2005;106(12):3760.
6. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354(2):166.

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Definiție

Leucemia mieloidă cronică (LMC), cunoscută și ca leucemia granulocitară cronică (LGC), este un neoplasm mieloproliferativ caracterizat de producția necontrolată de granulocite mature sau în curs de maturație, cu diferențiere aproape normală.

Epidemiologie

LMC reprezintă aproximativ 15-20% din totalul leucemiilor la adult[1]. Rata de incidență în Europa variază între 0,72 și 1,12 la 100 000 de locuitori pe an, cu o ușoară preponderență la sexul masculin[2].

Vârsta mediană la prezentare este de aproximativ 50 de ani[2].

Etiopatogenie

LMC este asociată cu fuziunea a două gene: BCR (localizată pe cromozomul 22) și ABL1 (pe cromozomul 9) și are ca rezultat o proteină de fuziune BCR:ABL1 anormală. Această proteină prezintă un domeniu enzimatic cu activitate catalitică, dar la care, spre deosebire de proteina ABL1 normală, activitatea catalitică este mult mai puțin controlată (inhibată)[4].

Astfel, mecanismele principale implicate în geneza LMC sunt:

- Proliferarea necontrolată a celulelor transformate
- Maturația discordantă
- Interacțiunile alterate cu micromediul (matricea celulară)
- Evaziunea apoptozei.

Ca factor de risc, singurul cunoscut este expunerea la radiații ionizante.

Tabloul clinic

LMC are o evoluție în trei faze:

- Faza cronică – întâlnită cel mai frecvent la momentul diagnosticării.
- Faza accelerată – când diferențierea neutrofilelor este afectată progresiv și este mai dificil de controlat terapeutic.
- Criza blastică – caracterizată de proliferarea necontrolată a blaștilor din linia mieloidă sau limfoidă, similar leucemiei acute.

Manifestările clinice variază între indivizi și depind, bineînțeles, de stadiul bolii. O bună parte din pacienți sunt asimptomatici la momentul prezentării, când suspiciunea se ridică în urma efectuării unei hemograme.

La cei simptomatici, cele mai frecvente acuze sunt fatigabilitatea, scăderea ponderală, transpirațiile profuze, durerea abdominală și episoadele hemoragice.

Durerea abdominală apare preponderent în flancul stâng și poate iradia până la nivelul umărului stâng (mai frecvent întâlnită în cazurile cu splenomegalie tumorală sau infarct splenic). Sațietatea precoce reprezintă un alt semn de splenomegalie importantă.

Adenopatiile sunt rareori obiectivate, prezența lor semnalând evoluția spre o fază accelerată sau un puseu blastic.

Criza articulară gutoasă poate fi prezentă secundar producției crescute de acid uric.

Afectarea extramedulară (ganglioni limfatici, piele) este rară și apare doar la pacienții aflați în criză blastică.

Investigații paraclinice

Modificările înregistrate pe hemogramă sunt nespecifice, obiectivându-se o leucocitoză importantă, numărul de leucocite ajungând de obicei la peste 100 000 celule/mm^3, cu predominanța populației granulocitare (leucocitoză cu neutrofilie). Anemia este normocromă, normocitară și adesea discretă sau moderată. Poate fi întâlnită trombocitoza, însă valorile extreme ($\geq$1 000 000 celule/mm^3) sunt rare la diagnosticare și orientează medicul către evoluția bolii spre faza accelerată.

Frotiul de sânge periferic arată leucocitoză importantă, cu prezența tuturor precursorilor seriei granulocitare, de la mieloblast la neutrofil segmentat („formulă desfășurată“, „formulă deviată la stânga“). Deși neutrofilele sunt normale morfologic, indicele de activitate al fosfatazei alcaline leucocitare (enzimă întâlnită preponderent în citoplasma neutrofilelor) este scăzut. Blaștii sunt reduși cantitativi, de obicei cu un procentaj de $\leq$2%. Bazofilele sunt crescute, în general până în 5%. O creștere semnificativă a bazofiliei (15-20%) survine în faza accelerată. Eozinofilia poate fi prezentă, dar mai puțin semnificativ decât bazofilia.

Mielograma evidențiază hiperplazie granulocitară cu o maturație asemănătoare frotiului de sânge periferic. Fibroza este absentă.

Probele biochimice ale mediului intern sunt necaracteristice. Pot fi întâlnite niveluri serice crescute ale lactat-dehidrogenazei, acidului uric sau vitaminei B$_{12}$.

Testarea genetică pentru evidențierea cromozomului Philadelphia (Ph+) se poate face prin cariotipare clasică – prezența t(9;22), analiză FISH (hibridizare prin fluorescență *in situ*) – mai rapid decât cariotiparea sau detecția proteinei de fuziune (p210) prin teste RT-PCR.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza prezenței leucocitozei importante cu devierea formulei leucocitare la stânga și a evidențierii cromozomului Philadelphia.

Clasificarea bolii

LLC face parte, conform OMS, din categoria neoplasmelor mieloproliferative (Tabelul 6) și reprezintă singura entitate caracterizată de prezența genei de fuziune BCR:ABL1.

Caracteristicile fiecărei faze sunt enumerate în Tabelul 7.

De menționat că, în urma apariției inhibitorilor de tirozinkinază (TKI), incidența progresiei către faza accelerată a scăzut dramatic, de aceea clasificarea OMS 2022 a mieloproliferărilor cronice omite faza accelerată, punând mai mult accent pe caracteristicile de risc crescut, ce se asociază cu progresia fazei cronice și rezistența la TKI[5]. Elementele ce puteau fi încadrate în faza accelerată vor fi însă amintite mai

TABELUL 6. Clasificarea neoplasmelor mieloproliferative

Neoplasme mieloproliferative
Leucemia mieloidă cronică
Policitemia vera
Trombocitemia esențială
Mielofibroza primară
Leucemia neutrofilică cronică
Leucemia eozinofilică cronică
Leucemia mielo-monocitară juvenilă
Neoplasm mieloproliferativ, nespecificat

jos, pentru a atrage atenția asupra riscului de progresie către puseu blastic.

Diagnosticul diferențial

Poate cea mai frecvent confundată cu LMC este reacția leucemoidă. Numim reacție leucemoidă neutrofilia cu valori crescute de până la 50 000/mm^3, cu devierea formulei leucocitare. Apare cel mai frecvent ca răspuns la un proces infecțios, de obicei sepsis, însă se poate întâlni și ca sindrom paraneoplazic, în neoplasmele solide. Următoarele caracteristici sunt întâlnite mult mai frecvent în reacțiile leucemoide și ajută la diferențierea de LMC:

- prezența granulațiilor toxice pe frotiul de sânge periferic („neutrofile hipergranulare");
- indicele de activitate al fosfatazei alcaline leucocitare este crescut;
- mielocitele sunt în număr mai mic decât metamielocitele;
- splenomegalia este absentă;
- examenul citogenetic este normal;
- există o cauză evidentă de neutrofilie.

Există numeroase entități hematologice asemănătoare din punct de vedere clinic și biologic cu LMC. Dintre acestea, vom aminti doar pe cele mai „frecvente" și elementele ce le diferențiază de LMC:

- Leucemia mielo-monocitară juvenilă (prezentă la copii/adolescenți, cariotip normal, monocitoză semnificativă).
- Leucemia mielo-monocitară cronică (examenul medular cu elemente displazice, absența cromozomului Philadelphia, monocitoză semnificativă).
- Leucemia eozinofilică cronică (eozinofilie semnificativă, absența cromozomului Philadelphia).

Tratament

Inhibitorii de tirozinkinază (ITK) reprezintă piatra de temelie în tratamentul LMC, indiferent de faza de evoluție. Aceștia se administrează pe cale orală, de obicei pe tot parcursul vieții, până la progresia bolii sau intoleranță. Alegerea unui ITK se face în funcție de stratificarea riscului, efectele adverse, interacțiunile medicamentoase și comorbiditățile cunoscute ale pacientului (Tabelul 8).

Alte opțiuni terapeutice includ interferonul α (utilizat la gravide) și hidroxiureea sau leucafereza, utilizate doar în urgență, cu scop de reducere a numărului de leucocite.

Alotransplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) reprezintă o altă opțiune de tratament cu potențial curativ, utilizat la pacienții tineri, fără comorbidități, aflați într-o fază avansată a bolii (fază accelerată sau puseu blastic) sau la cei aflați în faza cronică, cu răspuns inadecvat la ITK. Totuși, TCSH se asociază cu toxicitate semnificativă atât pe termen scurt, cât și pe termen lung și prezintă o rată de mortalitate crescută. Se ia în considerare TCSH doar dacă pacientul este eligibil (tânăr, fără comorbidități) și dacă există un donator compatibil.

TABELUL 7. Stadializarea LMC

Faza cronică	≤2% blaști în sângele periferic ≤10% blaști în măduvă
Faza accelerată	10-19% blaști în sângele periferic sau în măduvă Leucocitoză persistentă, nereseponsivă la tratament Trombocite ≥1 000 000/mm^3 neresponsivă la tratament Trombocite ≤100 000/mm^3 neexplicată Bazofile ≥20% în sângele periferic Splenomegalie progresivă sau persistentă, neresponsivă la tratament Anomalii cromozomiale adiționale
Puseu blastic	≥20% blaști în sângele periferic sau în măduvă

În cazul în care diagnosticul se pune în faza blastică a bolii, se vor utiliza protocoalele pentru leucemii acute (mieloide sau limfoide) asociate cu ITK.

Evoluție. Complicații

Cea mai de temut complicație este evoluția către leucemie acută, astfel, fără tratament, cea mai mare parte a pacienților cu LMC vor evolua către o fază acută.

Totuși, în era ITK, complicațiile apar doar în urma mutațiilor domeniului kinazic, ce se traduc prin rezistența la agenții terapeutici. Astfel, pot apărea:

- agravarea hepatosplenomegaliei (efect de masă, infarcte splenice, tromboze);
- agravarea sindromului anemic;
- trombocitopenia sau trombocitoza (tromboze, hemoragii);
- infecții recurente;
- dureri osoase.

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul pacienților cu LMC s-a îmbunătățit dramatic odată cu introducerea ITK în tratamentul inițial, astfel încât speranța de viață se apropie de cea a populației generale[6].

Există multiple scoruri de prognostic utilizate în practica curentă: Sokal, Euro, ELTS. Dintre acestea, cel mai fiabil scor pentru prezicerea supraviețuirii este ELTS (EUTOS *long-term survival*)[7], care, spre deosebire

TABELUL 8. **Inhibitorii de tirozinkinază**

ITK	Generație	Toxicități majore	Mențiuni
Imatinib	I	Supresie medulară, toxicitate gastrointestinală, poliserozite, edeme, hepatotoxicitate	
Nilotinib	II	Supresie medulară, toxicitate cardiovasculară, diselectrolitemii, QT prelungit	
Dasatinib	II	Supresie medulară, efuziuni pleurale, hipertensiune pulmonară arterială, QT prelungit	
Bosutinib	II	Supresie medulară, edeme, hipertensiune arterială, toxicitate gastrointestinală	
Ponatinib	III	Supresie medulară, edeme, toxicitate gastrointestinală, insuficiență cardiacă, pancreatită, tromboză arterială, hepatotoxicitate	Activ impotriva mutației domeniului kinazic T315I
Asciminib	IV	Infecții de tract respirator superior, dureri musculo-scheletale, hepatotoxicitate, pancreatită	Activ împotriva mutației domeniului kinazic T315I

de celelalte scoruri, a fost derivat din seturi de date ce includ pacienți după utilizarea de rutină a ITK.

Variabilele incluse în scor sunt vârsta (exprimată în ani împliniți), mărimea splinei (exprimată în cm sub rebordul costal), blaștii din sângele periferic (exprimați în procente), numărul de trombocite/1 000, și stratifică pacienții în grupele de risc scăzut, intermediar și crescut.

Răspunsul la terapia cu ITK trebuie monitorizat regulat. Astfel, răspunsul la terapia inițială cu ITK se evaluează conform criteriilor hematologice, citogenetice și moleculare.

Răspunsul hematologic complet se definește ca:

- numărul de leucocite <10 000/mm^3;
- fără blaști în sângele periferic și bazofilele <5%;
- numărul de trombocite <450 000/mm^3;
- splina nepalpabilă.

Răspunsul citogenetic necesită probă din sucul medular și se clasifică în funcție de procentajul de celule Ph+ obiectivat prin bandarea a cel puțin 20 de metafaze[8]:

- fără răspuns citogenetic – >95% celule Ph+;
- răspuns citogenetic minim – 66-95% celule Ph+;
- răspuns citogenetic minor – 36-65% celule Ph+;
- răspuns citogenetic major – 1-35% celule Ph+;
- răspuns citogenetic complet (RCyC) – fără celule Ph+.

Răspunsul molecular se determină ca raportul dintre numărul de transcripte BCR:ABL și transcripte ABL1 pe o scală logaritmică, comparat cu valori de bază standardizate.

- răspuns molecular major (RM 3) – 0,1%;
- RM 4 – 0,01%;
- RM 4,5 – 0,0032%;
- RM 5 – 0,001%.

Se urmăresc anumite etape ale răspunsului molecular (nivelurile de transcript BCR:ABL) pentru a se determina continuarea tratamentului (răspuns optim), schimbarea acestuia (eșec/rezistență) sau tragerea unui semnal de alarmă (atenție) pentru continuare sau schimbare, în funcție de toleranța sau comorbiditățile pacientului[8]:

- 3 luni: optim (≤10%), atenție (>10%);
- 6 luni: optim (≤1%), atenție (1-10%), eșec (>10%);
- 12 luni: optim (≤0.1%), atenție (0,1-1%), eșec (>1%).

Bibliografie

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, CA Cancer Statistics, 2017. *Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
2. Hoffmann VS, Lindoerfer D, Thaler J, et al. Incidence of CML in Europe—a comparison of 19 European countries with US SEER data. *Blood.* 2014;124(21):3145.
3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164-72.
4. Konopka JB, Witte ON. Detection of c-abl tyrosine kinase activity in vitro permits direct comparison of normal and altered abl gene products. *Mol Cell Biol.* 1985;5(11):3116-3123.
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1703–1719.
6. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-7.

7. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34:2138–2149.
8. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966.

LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ

Definiție

Leucemia limfatică cronică (LLC) este o limfoproliferare cronică, un neoplasm cu limfocite B mature, caracterizat de acumularea progresivă de limfocite B monoclonale.

Epidemiologie

LLC este cea mai frecventă leucemie întâlnită în Europa și SUA, reprezentând aproximativ 25-30% din totalul leucemiilor[1]. Rata de incidență în Europa este de 5,88 la 100 000 de locuitori pe an la persoanele de sex masculin, respectiv 3,65 cazuri la 100 000 de locuitori pe an la persoanele de sex feminin[2].

Deși patologia este întâlnită mai frecvent la vârstnici, cu o mediană a vârstei la diagnosticare de 70,6 ani[3], LLC poate afecta și adultul tânăr (cu vârsta între 30 și 39 de ani), însă incidența crește odată cu vârsta.

Etiopatogenie

LLC apare ca urmare a unor mutații genetice specifice și alterări ale semnalizării intracelulare, astfel încât se perturbă balanța proliferare/apoptoză a limfocitelor B[4]. Cele mai notabile modificări sunt:

- Anomaliile genetice: del 13q, 12+, del 17p.
- Mutațiile genetice: TP53, NOTCH1.
- Semnalizarea aberantă: activarea aberantă a BCR, supraexpresia BCL2.

Tabloul clinic

Simptomele

De cele mai multe ori, pacienții nu prezintă niciun simptom atunci când se ridică suspiciunea de LLC (în urma efectuării unei hemograme).

Aproximativ 5-10% din pacienți acuză așa-numita „simptomatologie B", ce include una sau mai multe dintre următoarele[5]:

- Scădere ponderală semnificativă și neintenționată (mai mult de 10% din greutatea corporală în decursul a 6 luni).
- Episoade febrile (≥38 °C) o perioadă mai mare de 15 zile, fără alte semne de infecție.
- Transpirații nocturne, profuze („pacientul udă cearșaful").
- Fatigabilitate semnificativă (pacientul nu își mai poate desfășura cu ușurință activitățile uzuale).

Semnele clinice

Cel mai frecvent semn întâlnit, la cel puțin jumătate din pacienți, este prezența adenopatiilor periferice. Ganglionii implicați sunt de mărime variabilă, pot fi izolați sau grupați, fermi la palpare, nedureroși și mobili. În cazul în care aceștia cresc rapid în dimensiuni, poate exista disconfort sau durere. De asemenea, este posibil ca multipli ganglioni de dimensiuni mari aflați în aceeași regiune anatomică să conflueze și să formeze mase adenopatice (mai frecvent inghinal sau axilar și mai rar cervical).

Splenomegalia se întâlnește la aproximativ o treime din pacienți[6] și este nedureroasă la palpare, cu margine ascuțită și suprafață netedă. Foarte rar, palparea este dureroasă (se ridică suspiciunea de infarct splenic).

Hepatomegalia este mai rar întâlnită și de obicei moderată, cu limita inferioară a ficatului la 3-5 cm sub rebordul costal, de asemenea nedureroasă, cu suprafață netedă.

Mult mai rar, leziunile cutanate pot face parte din tabloul clinic al LLC. Când apar, implică de obicei fața și se pot manifesta ca macule, papule, placarde, noduli sau ulcerații[7] și nu afectează semnificativ prognosticul bolii.

Investigații paraclinice

Principalele modificări paraclinice interesează hemograma. Astfel, cea mai notabilă modificare o reprezintă limfocitoza absolută. Chiar dacă limita diagnostică este de ≥5 000 celule/µl, o mare parte din pacienți prezintă valori de aproximativ 100 000 celule/µl. Limfocitoza extremă poate determina complicații legate de hiperviscozitate (accidente ischemice tranzitorii, infarcte)[8], însă, având în vedere că LLC este o patologie a limfocitului matur, de dimensiuni mici, semnele și simptomele legate de hiperviscozitate apar la valori mult mai mari, de aproximativ 200 000 celule/µl. Trebuie avută în vedere însă valoarea limfocitozei la pacienții cu risc cardiovascular crescut (hipertensiune arterială, ateromatoză).

Citopeniile (neutropenia, anemia, trombocitopenia) pot fi prezente în momentul diagnosticării, dar sunt de obicei moderate sau ușoare. Acestea apar fie în contextul proliferării infiltrării medulare progresive, fie în cel al patologiilor imune asociate, cum ar fi anemia hemolitică sau trombocitopenia imună secundară.

O altă afectare o reprezintă hipogamaglobulinemia, întâlnită la aproximativ un sfert din pacienți la momentul diagnosticării și la aproape două treimi din pacienți pe parcursul bolii[9]. De regulă, sunt afectate toate clasele de imunoglobuline (IgA, IgG, IgM), însă există și pacienți cu una sau două clase afectate. Asocierea cu o eventuală neutropenie pune pacientul la risc major, uneori chiar vital, în fața unui episod infecțios bacterian semnificativ (pneumonie, infecții de tract digestiv).

Modificările biochimiei sângelui nu sunt caracteristice. Se pot întâlni, mai mult la pacienții cu boală avansată sau progresivă, mai rar la diagnosticare, valori crescute ale lactat-dehidrogenazei, acidului uric și β_2 microglobulinei.

Frotiul de sânge periferic relevă limfocitoză. Aspectul tipic al limfocitului în LLC este de celulă de talie mică, cu aspect matur, cromatină condensată, fără nucleoli, cu lamă fină de citoplasmă. De asemenea, frecvent se întâlnesc așa-numitele „umbre nucleare“, limfocite distruse de procesul de întindere a picăturii de sânge pe lamă, probabil din cauza fragilității crescute, comparativ cu limfocitul normal.

Citometria în flux reprezintă o componentă-cheie în diagnosticul bolii. Principalele caracteristici sunt expresia markerilor de limfocit B (CD19, CD20, CD23), expresia CD5 (marker de limfocit T, unele subseturi B), expresia imunoglobulinei membranare de suprafață (SmIg) cu restricția de lanț ușor (un singur lanț kappa sau lambda, ca dovadă a clonalității).

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se pune în baza a două criterii ce trebuie îndeplinite simultan[5]:

- Limfocitoză absolută ≥5 000 celule/µl, susținută pe parcursul a trei luni, cu o populație preponderentă de limfocite mature din punct de vedere morfologic.
- Imunofenotipare ce demonstrează restricția de lanț ușor, niveluri scăzute de SmIg și prezența CD5, CD19, CD20, CD23.

Clasificarea bolii

LLC face parte, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), din categoria neoplasmelor cu limfocite B mature (Tabelul 9).

TABELUL 9. Clasificarea neoplasmelor cu limfocite B mature

Neoplasme cu limfocite B mature
Proliferări preneoplazice și neoplazice cu celulă mică limfocitară Limfocitoza B monoclonală Leucemia limfocitară cronică/ Limfomul limfocitar cu celulă mică
Limfoame/Leucemii cu celulă B splenice
Limfom limfoplasmocitar
Limfom de zonă marginală
Limfom folicular
Limfom de centru folicular cutanat
Limfom de manta
Limfoame B indolente transformate
Limfoame cu celulă B mare
Limfom Burkitt
Limfoame B asociate cu KSHV/HHV8
Limfoame asociate cu deficiențe imune
Limfom Hodgkin

Diagnosticul diferențial

Suspiciunea diagnostică de LLC se ridică, de cele mai multe ori, în urma efectuării hemogramei, ce relevă limfocitoză absolută. Următoarea problemă în stabilirea diagnosticului de certitudine o reprezintă distingerea cazurilor de limfocitoză reactivă de cele cu expansiune clonală, malignă. Ulterior, dacă se obiectivează clonalitatea, LLC trebuie diferențiată de celelalte limfoproliferări maligne, cele mai notabile fiind limfomul de manta, limfomul folicular, limfomul de zonă marginală splenic și leucemia cu celule păroase.

Dacă pacientul se prezintă cu adenopatii periferice și limfocitoză minimă, diagnosticul diferențial se va face în urma efectuării unei biopsii ganglionare, pe caracteristici morfologice și imunohistochimice.

În cazul bolilor de natură infecțioasă, limfocitoza are caracter tranzitoriu și nu persistă mai mult de trei luni, excluzându-se relativ facil infecțiile cu *Bordetela pertussis*, mononucleoza sau toxoplasmoza. Totodată, în aceste cazuri limfocitoza nu este de natură clonală, deci nu prezintă caracteristicile fenotipice la citometria în flux.

Foarte important de menționat este transformarea richteriană, o transformare histologică într-un subtip mult mai agresiv de limfom cu celulă mare B sau limfom Hodgkin. De cele mai multe ori, pacienții relatează deteriorarea bruscă a stării generale, cu adenopatii și splenomegalie semnificative și agravarea simptomelor B, acompaniată de cele mai multe ori de valori crescute ale lactat-dehidrogenazei.

Tratament

La momentul diagnosticării, nu toți pacienții prezintă indicație de inițiere a tratamentului, având în vedere faptul că LLC este o boală eterogenă, cu subseturi de pacienți ce ating rate de supraviețuire similare populației generale[10].

Tratamentul se indică numai la pacienții cu „boală activă“ care prezintă una din următoarele:

- Semne de insuficiență medulară progresivă (anemie, trombocitopenie).
- Splenomegalie tumorală (≥6 cm sub rebordul costal) sau simptomatică.
- Adenopatii tumorale (≥10 cm în diametru) sau simptomatice.
- Simptomatologie B.
- Dedublarea numărului de limfocite la 6 luni sau creșterea cu 50% în două luni.
- Anemie hemolitică autoimună sau trombocitopenie autoimună refractară la corticosteroizi.

Opțiunile terapeutice sunt numeroase în diferite combinații, iar stabilirea conduitei terapeutice ține cont de statusul de performanță al pacientului („*fit versus unfit*“), comorbidități și trăsăturile genetice ce încadrează pacientul în grupe de risc.

Astfel, printre principalele opțiuni de tratament se enumeră:

- Chimio-imunoterapia:
  - Rituximab (anti-CD20) + Fludarabină + Ciclofosfamidă 6 cicluri.
  - Bendamustină + Rituximab (anti-CD20) 6 cicluri.
- Terapii țintite:
  - Inhibitori de bruton-kinază (Ibrutinib, Acalabrutinib) până la progresie.
  - Inhibitori de BCL2 (Venetoclax) + Obinutuzumab (anti-CD20) un an.
  - Inhibitori de P3IK (Idelalisib) + Rituximab (anti-CD20) până la progresie.

LLC nu are indicație pentru utilizarea alo- sau autotransplantului de celule stem hematopoietice.

Evoluție. Complicații

LLC se caracterizează prin acumularea progresivă de limfocite B monoclonale, cu competență funcțională limitată. Proliferarea necontrolată ajunge să disloce hematopoieza normală, ducând la instalarea insuficienței medulare progresive, tradusă prin apariția anemiei, a complicațiilor infecțioase (neutropenie) și hemoragice (trombocitopenie).

Riscul infecțios crescut nu se datorează doar neutropeniei secundare invaziei medulare, pacienții cu LLC prezintă imunitate umorală și celulară scăzută prin defectele calitative și cantitative ale efectorilor celulari. Aceste defecte apar atât în cadrul bolii, cât și în urma terapiilor medicamentoase folosite împotriva bolii, în special a agenților alchilanți (clorambucil, ciclofosfamidă).

TABELUL 10. Stadializarea Rai a LLC

Risc	Stadiu	
Scăzut	0	Limfocitoză
Intermediar	I	Limfocitoză + adenopatii
	II	Limfocitoză + hepato- sau splenomegalie
Crescut	III	Limfocitoză + anemie (Hb ≤11 g/dl)
	IV	Limfocitoză + trombocitopenie (Tr ≤100 000/µl)

TABELUL 11. Stadializarea Binet a LLC

Stadiu	
A	Una sau două zone ganglionare mărite
B	Trei sau mai multe zone ganglionare mărite
C	Prezența anemiei (Hb ≤10 g/dl) și a trombocitopeniei (Tr ≤100 000/µl)

Anemia este o altă complicație uzuală în LLC de cauză multifactorială. Dintre acestea, amintim hipersplenismul, insuficiența medulară (fie dată de infiltrare, fie secundară chimioterapiei), anemia hemolitică autoimună sau aplazia eritroidă pură.

Trombocitopenia poate apărea oricând pe parcursul bolii, mai frecvent însă în stadiile avansate. Asemănător anemiei, apare în hipersplenism, insuficiență medulară și în contextul fenomenelor autoimune asociate.

Din cauza imunosupresiei cronice prelungite, dar și a terapiilor administrate, pacienții cu LLC prezintă un risc crescut de a dezvolta a doua neoplazie, cele mai frecvente fiind tumorile solide (plămân, sân, colon)[11].

Leucostaza este un fenomen mai puțin întâlnit în LLC și apare, de obicei, la valori de aproximativ 350 000-400 000/µl.

Prognosticul și monitorizarea bolii

Pentru a stabili categoria de risc în care se încadrează pacienții și a prezice supraviețuirea globală, sunt utilizate sistemele de stadializare Rai (Tabelul 10) și Binet (Tabelul 11). Curbele de supraviețuire din grupele de risc scăzut (stadiul 0), intermediar (stadiul I, II) și crescut (stadiul III, IV) Rai corespund cu cele din Binet stadiile A, B și C.

Există numeroase scoruri prognostice având drept scop prezicerea timpului până la tratament, supraviețuirea fără progresia bolii sau supraviețuirea globală. Vom aminti însă markerii prognostici principali utilizați în practică, ce reflectă încărcătura tumorală, distribuția sau rata de proliferare:

- timpul de dedublare limfocitară;
- statusul regiunii variabile a lanțului greu imunoglobulinic (IGHV) – statusul mutant prezintă un prognostic favorabil;
- β_2 microglobulina serică;
- del(17p) și statusul mutațional TP53.

Monitorizarea bolii este individualizată și se face în funcție de stilul de viață al pacientului și comorbiditățile acestuia, categoria de risc în care este încadrat, tipul tratamentului efectuat, complicațiile legate de boală și tratament.

Clinic, se urmăresc apariția unor noi adenopatii sau creșterea în dimensiuni a celor preexistente, simptomatologia de tip B, precum și alte semne și simptome sugestive unei afectări de organ (foarte rar). Biologic, hemograma și biochimia sângelui sunt de cele mai multe ori suficiente pentru a obiectiva o eventuală progresie sau toxicitate medicamentoasă.

Examinarea imagistică (tomografia computerizată, ecografia de părți moi) este utilă, dacă există suspiciunea formării unor blocuri adenopatice cu efect de masă.

Bibliografie

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.Cancer statistics, 2022. *Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):3724.
3. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *J Cancer.* 2011;105(11):1684-92.
4. Frenzel LP, Reinhardt HC, Palasch CP. Concepts of chronic lymphocytic leukemia pathogenesis: DNA damage response and tumor microenvironment. *Pallasch Oncol Res Treat.* 2016;39(1-2):9–16.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-2760.
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-34.
7. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *BrJ Dermatol.* 2004;150(6):1129-35.
8. Baer MR, Stein RS, Dessypris EN. Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer.* 1985;56(12):2865-9.
9. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer.* 2015;121(17):2883-2891.
10. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia Natural history of stage A chronic lymphocytic leukaemia untreated patients. *Br J Haematol.* 1990; 76(1):45-57.
11. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):904-910.

Capitolul 52
Policitemia vera și trombocitemia esențială

Mihnea-Alexandru Găman, Camelia Cristina Diaconu

Definiție

Neoplaziile mieloproliferative cronice (NMPC) reprezintă afecțiuni clonale ale celulei stem hematopoietice. Acestea sunt caracterizate de proliferarea excesivă a progenitorilor seriei mieloide la nivelul măduvei osoase hematogene, consecința acestui eveniment fiind un număr excesiv de eritrocite, trombocite și leucocite mature în sângele periferic. În categoria NMPC sunt incluse NMPC Philadelphia-pozitive sau BCR-ABL1-pozitive (leucemia mieloidă cronică) și NMPC Philadelphia-negative sau BCR-ABL1-negative: policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (TE), mielofibroza primară, dar și alte entități mai rare[1-3].

PV este caracterizată de expansiunea clonală a seriei eritropoietice mature, independent de nivelul de eritropoietină serică, astfel încât în sângele periferic există predominant un exces de eritrocite. În TE, expansiunea clonală interesează seria megacariocitară care proliferează independent de nivelul de trombopoietină, consecința fiind un exces de plachete (trombocite) în sângele periferic. Ambele afecțiuni, atât PV, cât și TE, prezintă mimetism fenotipic, un risc crescut de dezvoltare de evenimente trombembolice și/sau hemoragice, dar și posibilitatea de evoluție către mielofibroză secundară (post-PV sau post-TE) și de transformare în leucemie acută mieloidă[1-5].

Tabloul clinic

În PV și TE, pacienții pot fi asimptomatici sau tabloul clinic poate fi dominat de simptome constituționale ori reprezentat de evenimentele trombotice arteriale sau venoase. În multe dintre cazuri, complicațiile trombotice sunt un eveniment inaugural în cadrul bolii, astfel încât diagnosticul de PV sau TE se stabilește atunci când se recurge la cercetarea amănunțită a cauzelor care au dus la evenimentul trombotic. Pacienții care prezintă tromboze în teritorii neobișnuite, precum tromboză de sinus venos cerebral sau sindrom Budd-Chiari, ar trebui investigați pentru PV și TE[2,4,6-8].

Dintre evenimentele trombotice arteriale întâlnite la pacienții cu PV sau TE amintim accidentul ischemic tranzitoriu și accidentul vascular cerebral, angina pectorală instabilă și infarctul miocardic acut, embolia arterială a membrelor inferioare, claudicația intermitentă, infarctul renal, infarctul splenic, eritromelalgia, ocluzia de arteră retiniană[2,6-8].

În ceea ce privește evenimentele trombotice venoase, se citează tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare sau superioare, embolia pulmonară, tromboza venoasă cerebrală, tromboza de vene splanhnice (venă portă, mezenterică, splenică sau sindromul Budd-Chiari), tromboza venoasă superficială și tromboza de venă retiniană[2,6-8].

Pacienții cu PV și/sau TE pot prezenta următoarele semne sau simptome[1,3,9-12]:

- astenie fizică
- fatigabilitate
- inapetență
- scădere ponderală
- sațietate precoce
- disconfort sau dureri abdominale
- dureri osoase
- cefalee (până la stadiul de migrenă) – mai frecventă în PV
- amețeală
- probleme de concentrare
- dispoziție tristă sau depresivă
- inactivitate zilnică
- facies pletoric/eritroză facială (în PV)
- hiperemie conjunctivală (în PV)
- tulburări de vedere
- tinitus/acufene
- insomnie
- prurit, în special acvagenic, instalat după o baie sau un duș cu apă caldă (în PV)
- parestezii sau claudicație
- febră

TABELUL 1. Criteriile de diagnostic în PV

Criterii majore de diagnostic în PV		Criterii minore de diagnostic în PV	
C1	La bărbați: hemoglobina >16,5 g/dl **sau** hematocritul >49% La femei: hemoglobina >16 g/dl **sau** hematocritul >48%	CM	Nivel seric scăzut de eritropoietină
C2	Biopsie osteomedulară ce evidențiază panmieloză – hipercelularitate raportată la vârsta pacientului/pacientei, cu proliferarea seriei eritroide, granulocitare și creșterea numărului de megacariocite mature, pleomorfe, dar fără atipii		
C3	Prezența mutației V617F în exonul 14 al genei *JAK2* **sau** a mutațiilor în exonul 12 al genei *JAK2*		

TABELUL 2. Criteriile de diagnostic în TE

Criterii majore de diagnostic în TE		Criterii minore de diagnostic în TE	
C1	Numărul de trombocite ≥450 000/mmc	CM	Identificarea unui alt biomarker de clonalitate sau absența unei dovezi pentru a susține diagnosticul de trombocitoză reactivă
C2	Biopsie osteomedulară ce evidențiază predominant proliferarea megacariocitelor, cu un număr crescut de megacariocite mature, de mari dimensiuni; nu se evidențiază devierea la stânga sau accentuarea notabilă a granulopoiezei ori a eritropoiezei; rareori se poate evidenția creșterea numărului de fibre de reticulină (fibroză medulară gradul 1)		
C3	Neîndeplinirea criteriilor de diagnostic stabilite de OMS pentru: leucemie mieloidă cronică, PV, mielofibroză primară, sindrom mielodisplazic, alte neoplazii mieloide		
C4	Prezența de mutații în genele *JAK2*, *CALR* **sau** *MPL*		

- eritromelalgie – mai frecventă în TE, poate evolua până la stadiul de gangrenă
- echimoze
- splenomegalie (mai frecventă), hepatomegalie (mai rar întâlnită)
- tulburări de dinamică sexuală
- frecvent asociază gastrită, artrită gutoasă, hipertensiune arterială.

Principiile de diagnostic

În PV și TE, datele de laborator evidențiază sau pot evidenția[1, 3, 9-11, 13]:

- eritrocitoză (creșterea numărului de globule roșii, a hemoglobinei și hematocritului) – în PV
- trombocitoză (creșterea numărului de plachete sangvine) – predominant în TE, poate fi prezentă în grade variabile și în PV
- leucocitoză (poate fi prezentă în ambele entități, în grade variabile)
- nivel crescut al lactat dehidrogenazei serice
- hiperuricemie
- nivel scăzut de eritropoietină serică – în PV (nivel seric normal în TE)
- creșterea viscozității serice
- activitatea de cofactor al ristocetinei scăzută – deficit dobândit de factor von Willebrand (mai frecvent în TE)
- SpO_2 în aerul ambiental în limite normale
- mutații somatice **exclusive** în genele *JAK2* (în PV și TE), *CALR* (în TE) **sau** *MPL* (în TE)
- frotiul de sânge periferic evidențiază numeroase eritrocite normocrome, normocitare (în PV) și numeroase trombocite cu anizocitoză plachetară (în TE)
- biopsia osteomedulară evidențiază panmieloză în PV și predominant expansiunea megacariocitelor în TE (vezi Criteriile de diagnostic)

Criteriile de diagnostic în PV stabilite de Organizația Mondială a Sănătății sunt redate în Tabelul 1[14].

Diagnosticul de PV se susține dacă se îndeplinesc simultan criteriile majore de diagnostic (C1 + C2 + C3) sau dacă se îndeplinesc simultan primele două criterii majore de diagnostic și criteriul minor (C1 + C2 + CM)[14].

Experții opinează că biopsia osteomedulară nu este necesară la pacienții la care se detectează simultan poliglobulie absolută persistentă (hemoglobina >18,5 g/dl și hematocritul >55,5% la bărbați; hemoglobina >16,5 g/dl și hematocritul >49,5% la femei) și criteriul major C3 de diagnostic, însă este utilă pentru aprecierea gradului de fibroză medulară[14].

Criteriile de diagnostic în TE stabilite de Organizația Mondială a Sănătății sunt redate în Tabelul 2[14].

Diagnosticul de TE se susține dacă se îndeplinesc simultan criteriile majore de diagnostic (C1 + C2 + C3 + C4) sau dacă se îndeplinesc simultan primele trei criterii majore și criteriul minor de diagnostic (C1 + C2 + C3 + CM)[14].

Extrem de important în diagnosticul corect al PV și TE este diagnosticul diferențial cu cauzele de poliglobulie relativă sau secundară, respectiv trombocitoză secundară/reactivă, acestea fiind mult mai frecvente decât NMPC[14].

Principiile de tratament

În PV și TE, scopurile tratamentului sunt de ameliorarea simptomelor constituționale, profilaxia evenimentelor trombotice și/sau hemoragice, precum și prevenirea evoluției către mielofibroză secundară sau a transformării în leucemie acută mieloidă. Se recomandă managementul agresiv al factorilor de risc cardiovascular „clasici“ (hipertensiunea arterială primară, tabagismul cronic, dislipidemia, diabetul zaharat tip 2), întrucât aceștia influențează decizia terapeutică. Totuși, studii recente demonstrează ca ar trebui luați în calcul și tratați adecvat și alți factori de risc cardiovascular (obezitatea, sindromul metabolic, boala cronică de rinichi, fracțiunile lipidice etc.)[1, 3, 14-17].

Tratamentul în PV și TE este adaptat în funcție de riscul de a dezvolta complicații trombotice:

- În PV, modelul convențional de evaluare a riscului ia în calcul vârsta pacientului și antecedentele personale de evenimente trombotice. Pacienții cu PV care nu au dezvoltat tromboze și au vârsta sub 60 de ani sunt încadrați în grupa de risc scăzut. Pacienții cu PV care au cel puțin 60 de ani și/sau au antecedente personale de evenimente trombotice sunt încadrați în grupa de risc înalt[15-17].
- În TE, evaluarea riscului se realizează în funcție de scorul IPSET-*thrombosis* (*International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia*) revizuit, care ia în calcul trei variabile: vârsta pacientului, prezența mutației *JAK2 V617F* și istoricul de evenimente trombotice; în funcție de aceste variabile, sunt definite patru grupe de risc[15, 17-18]:
  - foarte scăzut: vârsta ≤60 de ani, mutația *JAK2 V617F* absentă, fără evenimente trombotice în antecedente;
  - scăzut: vârsta ≤60 de ani, mutația *JAK2 V617F* **prezentă**, fără evenimente trombotice în antecedente;
  - intermediar: **vârsta >60 de ani**, mutația *JAK2 V617F* absentă, fără evenimente trombotice în antecedente;
  - înalt/crescut: evenimente trombotice în antecedente și/sau asocierea dintre vârsta >60 de ani și prezența mutației *JAK2 V617F*;

Principiile generale de tratament în PV sunt următoarele[15-17, 19-24]:

- Se recomandă managementul agresiv al factorilor de risc cardiovascular și urmărirea periodică a pacienților la interval de 3-6 luni, pentru a surprinde transformarea/evoluția către mielofibroză secundară post-PV sau către leucemie acută mieloidă;
- Menținerea hematocritului sub 45% atât la bărbați, cât și la femei, prin flebotomii (venesecții) izovolemice;
- Administrarea de acid acetilsalicilic în doză mică 40-100 mg/zi (dacă nu există contraindicații);
- La pacienții cu PV încadrați în grupa de risc scăzut care asociază leucocitoză, factori de risc cardiovascular sau simptome microvasculare ce nu sunt controlate de administrarea de acid acetilsalicilic în priză unică zilnică, se poate lua în considerare administrarea de acid acetilsalicilic × 2/zi;
- Pacienții cu PV încadrați în grupa de risc înalt au indicație de tratament de citoreducție cu hidroxiuree (hidroxicarbamidă) în asociere cu acid acetilsalicilic (× 2/zi dacă au antecedente de evenimente trombotice arteriale) sau cu anticoagulant sistemic (dacă au antecedente de tromboze în teritoriul venos);
- Pacienții cu PV încadrați în grupa de risc înalt care prezintă intoleranță sau rezistență la hidroxiuree au indicație de tratament cu interferon-alfa pegilat (indicat pacienților tineri, femeilor de vârstă fertilă/însărcinate), busulfan (indicat pacienților vârstnici) sau inhibitori de JAK1/2 (ruxolitinib);
- Se pot utiliza drept antiagregante plachetare și blocantele de receptor $P2Y_{12}$ (clopidogrel);
- Se preferă anticoagularea cu antagoniști de vitamină K (acenocoumarol), însă există studii cu rezultat relativ favorabil și noilor anticoagulantelor orale non-antagoniști de vitamină K, în special pentru inhibitorii de factor X activat (rivaroxaban, apixaban);
- Alotransplantul de celule stem hematopoietice are potențial curativ, însă este o opțiune terapeutică selectată doar în cazuri excepționale la pacienții cu PV.

Principiile generale de tratament în TE sunt următoarele[15, 17, 19-24]:

- Indiferent de grupa de risc, se recomandă managementul agresiv al factorilor de risc cardiovascular și reevaluarea periodică a indicației de tratament în cazul reîncadrării pacientului într-o grupă de risc superioară;
- Se recomandă urmărirea periodică a pacienților la interval de 3-6 luni, pentru a surprinde transformarea/evoluția către mielofibroză secundară post-TE sau către leucemie acută mieloidă;
- Pacienții cu TE încadrați în grupa de risc foarte scăzut care nu prezintă factori de risc cardiovascular vor fi urmăriți periodic și nu necesită tratament; în schimb, dacă prezintă factori de risc cardiovascular sau asociază simptome vasomotorii/microcirculatorii (de exemplu, cefalee, durere

precordială, eritromelalgie etc.), se recomandă administrarea de antiagregant plachetar (acid acetilsalicilic în doză unică zilnică);

- Pacienții cu TE încadrați în grupa de risc scăzut care nu asociază factori de risc cardiovascular beneficiază de tratament cu antiagregant plachetar (acid acetilsalicilic în priză unică zilnică sau, opțional, × 2/zi); dacă acești pacienți asociază factori de risc cardiovascular, se recomandă antiagregant plachetar × 2/zi (acid acetilsalicilic × 2/zi)
- Pacienții cu TE încadrați în grupa de risc intermediar care nu asociază factori de risc cardiovascular beneficiază de tratament cu antiagregant plachetar (acid acetilsalicilic) în doză unică zilnică, la care se recomandă asocierea de tratament de citoreducție cu hidroxiuree (asocierea de hidroxiuree rămâne, însă, opțională); dacă pacienții prezintă factori de risc cardiovascular, se recomandă asocierea de antiagregant plachetar (acid acetilsalicilic) cu hidroxiuree;
- Pacienții cu TE încadrați în grupa de risc înalt care prezintă în antecedente evenimente trombotice arteriale (la orice vârstă) au indicație de tratament de citoreducție cu hidroxiuree, la care se va asocia un antiagregant plachetar (acid acetilsalicilic în doză unică zilnică); pacienții care prezintă în antecedente tromboze venoase vor primi tratament de citoreducție cu hidroxiuree, la care se va asocia un anticoagulant sistemic (în plus, se recomandă asocierea de hidroxiuree, acid acetilsalicilic în doză unică zilnică și anticoagulant sistemic la pacienții care au factori de risc cardiovascular sau care prezintă mutația *JAK2 V617F*);
- Deși se preferă utilizarea de hidroxiuree la pacienții cu TE încadrați în grupa de risc înalt, alternativ se poate prescrie și anagrelidă, un agent farmacologic care inhibă maturarea trombocitelor, scăzându-le, astfel, numărul;
- Pacienții cu TE încadrați în grupa de risc înalt care prezintă un răspuns inadecvat sau care pierd răspunsul la tratament necesită schimbarea tratamentului de citoreducție dacă prezintă unul sau mai multe dintre următoarele criterii: intoleranță sau rezistență la hidroxiuree, anagrelidă ori interferon-alfa pegilat, leucocitoză, trombocitoză, splenomegalie, simptomatologie specifică pentru TE, simptome vasomotorii/microcirculatorii, apariția unui nou eveniment trombotic, boală von Willebrand dobândită sau sângerare majoră în contextul bolii;
- Pentru pacienții mai sus-amintiți se preferă înrolarea într-un studiu clinic sau administrarea de hidroxiuree (dacă nu au primit acest tratament anterior) sau interferon pegilat alfa-2a (dacă nu au primit acest tratament anterior; se preferă la pacienții tineri ori la pacientele însărcinate cu indicație de citoreducție sau la pacienții ce refuză utilizarea de hidroxiuree) ori anagrelidă (dacă nu au primit acest tratament anterior) sau, în anumite situații, inhibitori de JAK1/2 (ruxolitinib) ori afereză trombocitară (doar pentru pacienții la care trombocitoza cauzează simptomatologie neurologică severă) sau busulfan (la vârstnici);
- Nu se recomandă administrarea de acid acetilsalicilic la pacienții cu TE care prezintă trombocitoză extremă (peste 1 000 000 trombocite/mmc) sau la cei cu boală von Willebrand dobândită, din cauza riscului de sângerare;
- Tratamentul de citoreducție se prescrie pacienților simptomatici care prezintă indicații de citoreducție: eveniment trombotic nou-instalat, boală von Willebrand dobândită, sângerare majoră legată de boală, splenomegalie, trombocitoză și/sau leucocitoză progresivă, instalarea simptomatologiei (astenie fizică, fatigabilitate, transpirații nocturne, prurit etc.), simptome vasomotorii/microcirculatorii care nu sunt controlate de administrarea de antiagregant plachetar;
- Se pot utiliza drept antiagregante plachetare și blocante de receptor $P2Y_{12}$ (clopidogrel);
- Se preferă anticoagularea cu antagoniști de vitamină K (acenocoumarol), însă există studii cu rezultat relativ favorabil și noilor anticoagulantelor orale non-antagoniști de vitamină K, în special pentru inhibitorii de factor X activat (rivaroxaban, apixaban);
- Alotransplantul de celule stem hematopoietice are potențial curativ, însă este o opțiune terapeutică selectată doar în cazuri excepționale la pacienții cu TE.

La tratamentul specific hematologic se adaugă măsurile de susținere: hidratarea adecvată, efortul fizic în limita toleranței, scăderea ponderală, sevrajul tabagic, tratamentul hiperuricemiei cu alopurinol sau alți agenți hipouricemianți/uricozurici, tratamentul hipertensiunii arteriale (la pacienții cu hiperviscozitate se vor evita diureticele, la pacienții cu NMPC se preferă inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantele de canale de calciu), tratamentul hipercolesterolemiei cu statine și al hipertrigliceridemiei cu fenofibrat, tratamentul pruritului (cu antihistaminice, fluoxetină, PUVA, ruxolitinib), tratamentul patologiilor asociate etc[1, 3, 15-17, 19, 20].

DE REȚINUT

- PV și TE sunt afecțiuni clonale ale celulei stem hematopoietice, caracterizate de proliferarea excesivă a progenitorilor seriei mieloide la nivelul măduvei osoase hematogene, consecința acestui eveniment fiind un număr excesiv de eritrocite (în PV), trombocite (în TE) și leucocite mature în sângele periferic.
- PV și TE prezintă un risc crescut de evenimente trombotice și/sau hemoragice, dar și posibilitatea de evoluție către mielofibroză secundară sau transformare în leucemie acută mieloidă.
- Trombozele în teritorii sau situsuri neobișnuite (tromboza de sinus venos cerebral, sindromul Budd-Chiari) sunt frecvent asociate cu PV și TE.
- Pacienții cu PV și TE pot fi asimptomatici, pot prezenta simptome constituționale sau pot avea manifestări tromboembolice ca eveniment inaugural în cadrul bolii.
- Diagnosticul în PV se stabilește dacă se evidențiază: **(1)** hemoglobina >16,5 g/dl **sau** hematocritul >49% (la bărbați) și hemoglobina >16g/dl **sau** hematocritul >48% (la femei) **și (2)** panmieloză la examenul histopatologic al măduvei osoase **și (3)** mutații în gena *JAK2* (V617F în exonul 14 sau mutații în exonul 12) **SAU** nivel seric scăzut de eritropoietină.
- Diagnosticul în TE se stabilește dacă se evidențiază: **(1)** numărul de trombocite ≥450 000/mmc, **și (2)** predominant proliferarea megacariocitelor, cu un număr crescut de megacariocite mature, de mari dimensiuni, la examenul histopatologic al măduvei osoase **și (3)** excluderea leucemiei mieloide cronice, PV, mielofibrozei primare, sindromului mielodisplazic, altor neoplazii mieloide **și (4)** prezența de mutații în genele *JAK2/CALR/MPL* **SAU** prezența altui biomarker de clonalitate **sau** absența unei dovezi de trombocitoză secundară/reactivă.
- Poliglobulia relativă/secundară și trombocitoza reactivă/secundară sunt mult mai frecvente decât PV și TE. Este necesară excluderea cauzelor secundare de poliglobulie/trombocitoză.
- Tratamentul în PV și TE este adaptat riscului de evenimente trombotice (în principal) și ia în calcul vârsta (în PV și TE), istoricul de complicații trombotice (în PV și TE) și prezența mutației *JAK2V617F* (în TE).
- Tratamentul în PV cuprinde: managementul agresiv al factorilor de risc cardiovascular, antiagregant plachetar sau anticoagulant sistemic, flebotomii izovolemice și/sau citoreducție (cu hidroxiuree sau alt agent farmacologic).
- Tratamentul în TE cuprinde: managementul agresiv al factorilor de risc cardiovascular, antiagregant plachetar sau anticoagulant sistemic și/sau citoreducție (cu hidroxiuree sau alt agent farmacologic).

Bibliografie

1. Stein BL, Gerds AT. Chapter 18: Myeloproliferative neoplasms. În: American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Ed. Eds: Cuker A, Altman JK, Gerds AT, Wun W., 2019. ISBN: 978-0-9789212-4-8.
2. Kelliher S, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: A clinical and pathophysiological perspective. *Thromb.* Update. 2021;5:100081. doi: 10.1016/j.tru.2021.100081.
3. Harrison C, Sekhar M, Mitchell C, McLornan D. Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 4: Myeloproliferative Neoplasms. 2020; January: 1-62.
4. Găman MA, Cozma MA, Manan MR, et al. Budd-Chiari syndrome in myeloproliferative neoplasms: A review of literature. *World J Clin Oncol.* 2023;14(3):99-116.
5. Găman MA, Cozma MA, Dobrică EC, et al. Liquid biopsy and potential liquid biopsy-based biomarkers in Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: a systematic review. *Life (Basel).* 2021;11(7):677.
6. Wille K, Deventer E, Sadjadian P, et al. Arterial and venous thromboembolic complications in 832 patients with BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Hamostaseologie.* 2023 Oct 9. doi: 10.1055/a-2159-8767.
7. Wille K, Sadjadian P, Becker T, et al. Highrisk of recurrent venous thromboembolism in BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms after termination of anticoagulation. *Ann Hematol.* 2019;98(1):93-100.
8. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica.* 2008;93(3):372-80.
9. Thapa B, Fazal S, Parsi M, et al. Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531464/.
10. Ashorobi D, Gohari P. Essential Thrombocytosis. [Updated 2023 Aug 6]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539709/

11. Lu X, Chang R. Polycythemia Vera. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557660/
12. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood.* 2011;118(2):401-8.
13. Song IC, Kang S, Lee MW, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. *Blood Res.* 2023;58(1):42-50.
14. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Rev.* 2016;30(6):453-459.
15. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Myeloproliferative neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(9):1033-1062.
16. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(9):1465-1487.
17. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essentialt hrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1599-1613.
18. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of therevised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol.* 2016;91(4):390-4.
19. Găman MA, Kipkorir V, Srichawla BS, et al. Primary arterial hypertension and drug-induced hypertension in Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: a systematic review. *Biomedicines.* 2023;11(2):388..
20. Manan MR, Kipkorir V, Nawaz I, et al. Acute myocardial infarction in myeloproliferative neoplasms. *World J Cardiol* 2023; 15(11): 571-581.
21. Huenerbein K, Sadjadian P, Becker T, et al. Direct oral anticoagulants (DOAC) for prevention of recurrent arterial or venous thromboembolic events (ATE/VTE) in myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2021;100(8):2015-2022.
22. Ianotto JC, Couturier MA, Galinat H, et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2017;106(4):517-521.
23. Hamulyák EN, Daams JG, Leebeek FWG, et al. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv.* 2021;5(1):113-121.
24. Ortí G, Gras L, Zinger N, et al. Outcomesafterallogeneic hematopoietic cell transplant in patients diagnosed with blast phase of myeloproliferative neoplasms: A retrospective study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol.* 2023;98(4):628-638.

Capitolul 53
Limfoamele

Anca Abu-Alhija Barău, Mircea-Cătălin Forțofoiu, Adrian Mita, Ileana-Diana Diaconu

Afecțiunile neoplazice ale limfocitelor reprezintă, de obicei, corespondentele maligne ale celulelor limfoide normale în diferite stadii de diferențiere. Când implicarea măduvei hematopoietice și a sângelui periferic domină tabloul clinic, boala este clasificată drept leucemie limfocitară. Când ganglionii limfatici și/sau alte localizări extraganglionare ale bolii sunt implicate predominant, afecțiunea este denumită limfom.

Fiecare boală este definită ca o entitate distinctă, bazată pe o constelație de caracteristici morfologice, clinice și biologice. Celula de origine este punctul de plecare al definirii bolii.

Unele neoplasme limfoide pot fi identificate prin abordări morfologice uzuale. Totuși, pentru majoritatea bolilor, cunoașterea imunofenotipului și a geneticii moleculare joacă un rol important în diagnosticul diferențial.

Limfoamele reprezintă un grup de boli cauzate de limfocite maligne, care se acumulează la nivelul ganglionilor limfatici și determină caracteristicile clinice de limfadenopatie. Ocazional, aceste celule predomină în sânge („faza leucemică") sau pot infiltra diverse organe în afara țesutului limfoid.

Subdivizarea majoră a limfoamelor se face în două mari categorii: limfoame Hodgkin și limfoame non-Hodgkin. Diferențierea se bazează pe prezența histologică a celulelor Reed-Sternberg în cazul limfoamelor Hodgkin.

LIMFOMUL HODGKIN

Definiție

Limfomul Hodgkin reprezintă o limfoproliferare malignă caracterizată de prezența de celule Reed-Sternberg într-un infiltrat reactiv polimorf.

Thomas Hodgkin a descris boala pentru prima dată în anul 1832. Ulterior, în 1898, doi anatomopatologi, Dorothy Reed și Carl Sternberg, au identificat celula anormală care definește acest subtip de limfom.

Acest neoplasm hematopoietic este atipic, celulele canceroase reprezentând o minoritate din întreaga masă tumorală, restul fiind constituit de un mediu inflamator reactiv care cuprinde limfocite, eozinofile, neutrofile, histiocite și plasmocite. Celulele maligne sunt celulele gigante multinucleate Reed-Sternberg și celulele mononucleate Hodgkin.

Date epidemiologice

Cazurile de limfom Hodgkin reprezintă mai puțin de 1% din totalul tipurilor de cancer, cu aproximativ 5 500 de cazuri noi diagnosticate în Europa și 9 200 în SUA în fiecare an[1]. Incidența variază în funcție de locul geografic și statusul economic.

În țările dezvoltate au fost observate două vârfuri de incidență: unul la adulții tineri, cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani, și al doilea vârf, mai mic, în rândul populației de peste 55 de ani. În schimb, în țările în curs de dezvoltare, boala apare predominant în copilărie, incidența scăzând odată cu înaintarea în vârstă. În general, incidența este ușor mai crescută la bărbați (1,3:1)[1].

Etiopatogenie

O lungă perioadă, această afecțiune a reprezentat una dintre cele mai enigmatice forme de limfoame. Acest lucru se datorează mai multor caracteristici-cheie ale bolii. În primul rând, celulele tumorale (celulele mononucleate Hodgkin și celulele binucleate sau multinucleate mari Reed-Sternberg) sunt foarte rare în țesutul tumoral, reprezentând sub 10% din masa tumorală. Analiza moleculară a acestor celule nu a putut fi posibilă până când nu au devenit disponibile metode de microdisecție din secțiunile tisulare. În al doilea rând, celulele Hodgkin și Reed-Sternberg prezintă un imunofenotip atipic, care nu seamănă cu nicio altă celulă normală din sistemul hematopoietic. Prin urmare, imunofenotiparea, metodă utilă în dezvăluirea originii celulare a majorității celorlalte tumori maligne limfoide, nu a ajutat în acest caz.

Etiologia bolii este încă incertă. Unele teorii au incriminat implicarea virusului Epstein-Barr (EBV), fiind susținute de studii ce au demonstrat că riscul relativ de a dezvolta limfom Hodgkin după un episod de mononucleoză infecțioasă este semnificativ crescut[2]. Cu toate acestea, se apreciază că riscul absolut de a dezvolta limfom Hodgkin după infecția cu EBV rămâne mic, de numai 1 la 1 000[2]. Acest virus, aparținând familiei virusurilor herpetice, a fost detectat în celulele tumorale mai mult la cazuri înregistrate în țările aflate în curs de dezvoltare și mai puțin la cele din țările industrializate[3].

De asemenea, imunodeficiența asociată unei largi varietăți de afecțiuni medicale crește riscul de dezvoltare a limfomului Hodgkin. Incidența bolii este semnificativ mai mare în populația infectată cu virusul imunodeficienței umane (HIV), comparativ cu populația generală.

Incidența bolii crește, de asemenea, după transplantul de organe, precum și la pacienții cu antecedente de afecțiuni autoimune, cum ar fi poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic și sarcoidoza[3].

Originea celulei maligne este linia limfoidă B. Celulele B se formează la nivelul măduvei osoase hematogene într-un proces etapizat. Ca urmare a unor procese de recombinare și hipermutație somatică, celulele nu mai reușesc să exprime genele specifice liniei. Celula malignă are capacitatea de a pierde markeri specifici și de a acumula alții ce nu aparțin liniei de origine, în încercarea de a supraviețui și a ocoli apoptoza. Masa tumorală este alcătuită majoritar din infiltrat inflamator reactiv (limfocite, eozinofile, neutrofile, histiocite și plasmocite), celulele maligne reprezentând în general sub 10%, adesea numai 1-2%.

Celulele Reed-Sternberg sunt celule mari (30-50 μm), cu citoplasmă abundentă eozinofilă. Sunt fie multinucleate, fie au un nucleu bilobat, cu 1-2 nucleoli mari dispuși în „ochi de bufniță". Sunt celule aneuploide care, de obicei, exprimă antigenele CD15 și CD30, dar și alți markeri ai limfocitelor B și T.

Tabloul clinic

Deși boala poate debuta la orice vârstă, majoritatea diagnosticelor pozitive sunt stabilite la pacienții cu vârste cuprinse între 20 și 30 de ani. Limfadenopatia nedureroasă cu caracter progresiv reprezintă cel mai comun mod de prezentare. Majoritatea pacienților se prezintă cu hipertrofie ganglionară asimetrică, fermă, nedureroasă, generalizarea survenind secundar. Teoria cea mai acceptată este cea a contiguității, din aproape în aproape, dintr-o stație ganglionară în alta. Cele mai frecvente localizări adenopatice de debut se situează la nivel latero-cervical stâng, latero-cervical drept și în mediastin. Alte localizări, în ordinea descrescătoare a frecvenței, sunt splenică, axilară, abdominală și inghino-femurală. La debut, ganglionii cervicali sunt implicați în 60-70% din cazuri, ganglionii axilari în 10-15%, iar ganglionii inghinali în 6-12% din cazuri. Și ganglionii retroperitoneali sunt afectați de multe ori, dar diagnosticul depinde de examinarea prin tomografie computerizată [4].

La jumătate dintre pacienți poate fi prezentă o ușoară splenomegalie. De asemenea, se poate asocia hepatomegalia.

Afectarea mediastinală la debutul bolii se regăsește majoritar la femeile tinere, cu forma de boală nodulară cu predominanță limfocitară. Masele ganglionare mediastinale pot cunoaște o creștere importantă până la stabilirea diagnosticului pozitiv. Sintagma *tumoră „bulky"* definește situația particulară când masa tumorală depășește 10 cm în diametrul transvers și asociază prognostic nefavorabil, îndeosebi la pacienții aflați în stadiu incipient. Se pot asocia revărsatul lichidian pleural, obstrucția de venă cavă superioară, cu edem și cianoză „în pelerină", sau compresiunea căilor respiratorii, manifestată clinic prin dispnee și tuse seacă.

Afectarea oro-faringiană este prezentă în 5-10% din cazuri și se datorează afectării structurilor limfoide ce aparțin inelului Waldayer (amigdalele linguale, palatine și faringiene).

Afectarea extralimfatică apare prin contiguitate sau prin diseminare pe cale hematogenă și este neobișnuită la debutul bolii, fiind mai degrabă caracteristică stadiului IV de boală.

Determinările extralimfatice se pot produce la nivelul măduvei osoase hematogene, tractului digestiv, cordului, oaselor, plămânilor, pleurei, sistemului nervos central și periferic, tegumentului.

Afectarea pulmonară poate fi localizată sau difuză, iar afectarea pleurală se traduce prin apariția unui revărsat lichidian pleural bogat în limfocite și eozinofile și chiar celule Reed-Sternberg.

Afectarea cordului se poate produce la oricare structură, pericard, miocard sau endocard.

Leziunile osoase de tip osteoliză sau osteocondensare se întâlnesc în 5-30% din cazuri.

Afectarea sistemului nervos central se traduce prin apariția de infiltrate intracraniene, cu sindrom de hipertensiune intracraniană, iar infiltrarea măduvei spinării determină durere pe traiectele nervilor și paraplegii.

Limfomul cutanat Hodgkin apare la aproximativ 10% dintre pacienți, asociind infiltrate, noduli, ulcerații, dar și leziuni nespecifice precum leziuni de grataj, ihtioză și hiperpigmentație.

Principalele semne și simptome sunt: febra (apare în aproximativ 30% din cazuri și este continuă sau ondulantă), pruritul (adesea sever, apare în aproximativ 25% din cazuri), durere la nivelul ganglionilor hipertrofiați după ingestia de alcool, scădere în greutate, transpirații abundente (în special nocturne), astenie fizică, scăderea toleranței la efort, anorexie, cașexie. Pruritul sever, rezistent la tratamentul topic și sistemic, în afara unei afecțiuni cutanate evidente, poate fi un indiciu timpuriu al bolii Hodgkin oculte clinic[4].

Investigații paraclinice

Analizând hemograma și biochimia sangvină, constatările sunt următoarele[4]:

Anemia normocromă normocitară este un element comun. Implicarea măduvei osoase hematogene este neobișnuită în stadiile timpurii de boală, iar dacă se produce, se dezvoltă un tip de anemie leuco-eritroblastică (leucocite imature și eritroblaști în sângele periferic, ca urmare a infiltrării medulare cu celule tumorale).

O treime dintre pacienți prezintă neutrofilie. Eozinofilia este frecventă. Stadiile avansate de boală se asociază cu limfopenie.

Numărul de trombocite este normal sau crescut în stadiile precoce și scăzut în stadiile avansate de boală.

Valorile VSH și ale proteinei C reactive sunt, în mod obișnuit, crescute. Ele sunt utile și în monitorizarea evoluției bolii.

Valorile LDH serice depășesc intervalul de normalitate în 30-40% din cazuri la debut.

Poate fi efectuată puncția aspirativă cu ac fin, pentru a exclude o altă cauză a limfadenopatiei (de exemplu, tuberculoză sau carcinom), dar ea nu este utilă în stabilirea diagnosticului de limfom.

Biopsia ganglionilor limfatici este investigația primordială, cu mențiunea că probele de biopsie mici sunt adesea inadecvate pentru stabilirea diagnosticului, permițând evaluarea sub nivelul optim a arhitecturii ganglionare, cu riscul de a nu identifica celulele tumorale, mult inferioare numeric față de celulele inflamatoare. În general, indicațiile biopsiei ganglionare sunt următoarele:

- adenopatie ce evoluează o perioadă de săptămâni (3-4) sau luni;
- adenopatie (cu excepția celei inghinale) cu diametrul >1,5 cm;
- adenopatie de consistență dură;
- conglomerat ganglionar;
- adenopatie asociată cu alte simptome (de exemplu, pierdere ponderală semnificativă).

În cazurile selectate cu implicare mediastinală, radiografia toracică poate fi indicată pentru stadializarea bolii și pentru a determina dacă sunt sau nu sunt îndeplinite criteriile pentru tumora voluminoasă „bulky".

Din anul 2014, grupul Lugano a definit PET-CT drept standardul de aur atât pentru stadializarea inițială a bolii, cât și pentru evaluarea răspunsului terapeutic[5].

Implicarea măduvei osoase la momentul diagnosticării se regăsește la 5% din totalul cazurilor[5]. Până de curând, ghidurile recomandau examenul bioptic al măduvei osoase la toți pacienții a căror biopsie ganglionară era sugestivă pentru limfomul Hodgkin. La momentul actual, această investigație nu mai este necesară, cu condiția ca pacientul să fie investigat cu ajutorul PET-CT.

În concluzie, pacienții vor fi investigați în primul rând prin biopsie ganglionară și examen PET-CT, în asociere cu analiza sângelui periferic (hemoleucograma completă, VSH, biochimie sangvină – proteina C reactivă, fosfataza alcalină, lactat dehidrogenaza, teste hepatice și renale). În plus, se realizează screening pentru infecția cu HIV și hepatite virale.

Totodată, luând în considerare potențialele efecte secundare ale chimioterapiei și radioterapiei, se pot efectua testări pentru aprecierea funcțiilor cardiace, pulmonare și tiroidiene, testarea sarcinii și consilierea reproductivă.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabilește prin examenul histopatologic al unui ganglion limfatic excizat. În mod clasic, un ganglion cu diametrul de cel puțin 1,5 cm, fără fenomene inflamatorii, mai vechi de o lună, trebuie biopsiat. Este recomandat să se evite biopsia din regiunile axilare și inghinale, din cauza stimulării antigenice.

Biopsia ganglionară evidențiază leziunea tipică, celula Reed-Sternberg înconjurată de un infiltrat reactiv polimorf (limfocite, neutrofile, eozinofile, celule plasmatice). Celulele tipice sunt CD15 si CD 30 pozitive. CD 68 detectează infiltrarea macrofagelor, iar un rezultat intens pozitiv asociază prognostic nefavorabil.

Celulele maligne în limfomul Hodgkin sunt următoarele:

- *Celula Reed-Sternberg* (o celulă mare, de aproximativ 50 μm, cu citoplasmă abundentă eozinofilă/amfofilă. Nucleul este mare, polilobat, cu multiple incizuri și cromatină nucleară fină. Nucleul prezintă unu-doi nucleoli mari în „ochi de bufniță").
- *Celula Hodgkin* (varianta mononucleară a celulei Reed-Sternberg, de dimensiuni mai mici, cu nucleu rotund-ovalar așezat central, cu un nucleol).

Astfel, populația celulară este compusă întotdeauna dintr-un amestec de celule mononucleare Hodgkin și celule bi- sau multinucleate

TABELUL 1. Clasificarea limfoamelor Hodgkin (OMS-2008)[7]

Forma nodulară cu predominanță limfocitară *(5% din cazuri).*
Celulele Reed-Sternberg sunt absente. Predomină limfocitele. Celule B tumorale sunt prezente.

Forma clasică de limfom Hodgkin *(95% din cazuri)*

- ***Forma cu scleroză nodulară***

În această formă se întâlnește adesea o variantă lacunară a celulei Reed-Sternberg. Infiltratul celular poate fi predominant limfocitar, cu celularitate mixtă sau sărac limfocitar. Eozinofilia este frecventă.

- ***Forma bogat limfocitară***

Numeroase limfocite mici, câteva eozinofile și plasmocite. Puține celule Reed-Sternberg. Tip nodular sau difuz.

- ***Forma cu celularitate mixtă***

Numeroase celule Reed-Sternberg, limfocite în număr moderat.

- ***Forma cu depleție limfocitară***

Tipar reticular cu numeroase celule Reed-Sternberg și puține limfocite.
Tipar cu fibroză difuză cu puține celule Reed-Sterberg și puține limfocite.

Reed-Sternberg. Prin urmare, una dintre întrebări este legată de felul în care aceste două tipuri de celule sunt interconectate. Una dintre teoriile propuse susține ideea că fuziunea a două celule independente determină generarea celulelor Reed-Sternberg din celulele Hodgkin. De asemenea, a fost luată în calcul posibilitatea ca întreaga clonă de celule să derive dintr-o fuziune celulară (de exemplu, fuziunea unei celule B cu o celulă non-B). Această ultimă teorie ar putea oferi explicații pentru imunofenotipul mixt și pentru cariotipul de obicei aneuploid al celulelor caracteristice bolii Hodgkin.

Totuși, studiile moleculare au infirmat aceste teorii. Actualmente există dovezi ferme că celulele Reed-Sternberg se dezvoltă din celulele mononucleare Hodgkin printr-un proces de citokineză incompletă. În timpul procesului de diviziune celulară, separarea finală a celulelor-fiice eșuează, dând naștere unei celule binucleate Reed-Sternberg[6].

Se consideră că celulele Reed-Sternberg au potențial proliferativ scăzut și că principalul compartiment proliferativ al clonei celulare este reprezentat de celulele mononucleare Hodgkin.

- *Celula LH-popcorn* (întâlnită în forma cu predominanță limfocitară nodulară; prezintă nucleu răsucit, încrețit și nucleoli mici).
- *Celula lacunară* (cu citoplasmă retractată, existând un gol între nucleu și membrană, fiind vorba de fapt de un artefact apărut în urma fixării preparatului histologic; se întâlnește în forma cu scleroză nodulară).

Analiza histologică stabilește tipul de boală: limfom Hodgkin clasic (unul dintre cele patru subtipuri) sau limfom Hodgkin cu predominanță limfocitară nodulară. Între cazurile de limfom Hodgkin clasic, cele mai frecvente sunt cele cu scleroză nodulară și celularitate mixtă.

TABELUL 2. Subtipurile de limfom Hodgkin – celulele caracteristice și markerii antigenici

	Limfom Hodgkin – forma clasică	Limfom Hodgkin – forma nodulară cu predominanță limfocitară
Celula tipică	Celula Reed-Sternberg clasică, celula Hodgkin, celula lacunară	Celula LH-popcorn
Celula Reed-Sternberg clasică	Întotdeauna prezentă	Rară sau absentă
CD15	+	-
CD30	+	Adesea +
CD20	-	+
CD45	-	+

Prognosticul cel mai favorabil între cazurile clasice de limfom Hodgkin îl au cele cu histologie bogată în limfocite.

Forma nodulară cu predominență limfocitară are mai multe caracteristici de limfom non-Hodgkin și poate fi tratată ca atare.

Clasificarea bolii

Limfomul Hodgkin este subdivizat în limfom Hodgkin clasic (aproximativ 95% din cazuri) și limfom Hodgkin cu predominanță limfocitară forma nodulară.

Aceste două forme diferă din punct de vedere histologic, al morfologiei și imunofenotipului celulelor tumorale, precum și în ceea ce privește caracteristicile clinice.

În forma clasică, celulele tumorale sunt celulele Reed-Sternberg. Forma clasică este divizată în patru subforme: forma cu scleroză nodulară, forma cu celularitate mixtă, forma clasică bogat limfocitară și forma cu depleție limfocitară.

Tabelele 1 și 2 schematizează subtipurile de limfom Hodgkin, celulele caracteristice acestora și markerii antigenici exprimați[7].

În toate formele de boală Hodgkin clasică, infiltratul inflamator reactiv conține limfocite T, spre deosebire de forma nodulară cu predominanță limfocitară, în care predomină limfocitele B.

Stadializarea bolii

Stadiul bolii este determinantul major al prognosticului pacienților nou-diagnosticați cu limfom Hodgkin, iar evaluarea exactă este primordială atunci când se decide terapia optimă.

TABELUL 3. Prelucrarea clasificării Ann Arbor (Cotswold)[8]

Grad	Definiție
I	Afectarea unei singure zone de ganglioni limfatici sau a unei singure structuri limfatice (de exemplu, splină, timus, inelul Waldeyer)
II	Afectarea a două sau mai multe zone de ganglioni limfatici de aceeași parte a diafragmului (mediastinul este considerat o singură zonă); numărul structurilor/arealelor anatomice trebuie indicat prin sufix (de exemplu, II3); invazia unui organ sau a unei regiuni extralimfatice →II E
III	Invazia zonelor de ganglioni limfatici de ambele părți ale diafragmului
IV	Afectarea uneia sau mai multor regiuni extraganglionare (care nu îndeplinește criteriile pentru E) sau structuri extralimfatice, inclusiv măduvă osoasă, ficat, plămâni.

TABELUL 4. Definirea factorilor de risc după DSHG[9]

Tumoră mediastinală mare	1/3 din diametrul toracic maxim
Invazie	Afectare circumscrisă a țesutului extralimfatic (fie prin infiltrare directă dintr-un ganglion limfatic afectat, fie din cauza învecinării anatomice). În stadiile II, respectiv III, pot fi prezente chiar două sau mai multe invazii E
VSH mare	În absența simptomelor B: ≥50 mm/oră În prezența simptomelor B: ≥30 mm/oră
Afectarea a cel puțin trei zone ganglionare	Atenție! Zonele ganglionare din clasificarea grupelor de risc din boala Hodgkin nu sunt superpozabile zonelor ganglionare anatomice!

Sistemul actual de stadializare utilizat este sistemul de clasificare Ann Arbor modificat de Cotswold (Tabelul 3)[8].

Din anul 2014, clasificarea Lugano a propus modificări suplimentare la evaluarea, stadializarea și aprecierea răspunsului pacienților cu limfom Hodgkin. Pe lângă definirea criteriilor suplimentare și a importanței implicării zonelor extraganglionare, grupul a definit PET-CT drept „standardul de aur“ atât pentru stadializarea inițială a bolii, cât și pentru evaluarea răspunsului terapeutic[5].

Criterii suplimentare:

A – Absența simptomelor de tip B

B – Prezența simptomelor de tip B

S – Afectare splenică

E – Invazia unui areal extraganglionar sau din vecinătatea unei zone ganglionare limfatice

X – Tumoră *bulky* – tumoră voluminoasă ce ocupă mai mult de 1/3 din mediastin sau masă ganglionară cu diametrul de peste 10 cm.

(*Simptomele de tip B: transpirații nocturne, febră, scădere semnificativă în greutate, peste 10% din greutatea inițială în 6 luni*)

În practica clinică, uneori este greu de diferențiat invazia extraganglionară (E) de diseminare (stadiul IV de boală) și se recomandă iradierea locală a organului afectat.

În funcție de diseminarea limfomului și factorii de risc, grupul de studiu german DSHG (*Deutsche Hodgkin Studien Gruppe*) a aplicat următoarea clasificare[9].

- *Stadii limitate*: stadiul I și II fără factori de risc.
- *Stadii intermediare*: stadiul I și II cu factori de risc.
- *Stadii avansate:* stadiul III și IV, precum și stadiul II B cu factori de risc, tumoră mediastinală mare sau invazie extraganglionară.

Definirea factorilor de risc este redată în Tabelul 4.

Analiza factorilor de prognostic, precum stadiul clinic al bolii, prezența simptomelor sistemice, aspectul histologic, permit aprecierea riscului și selectarea terapiei adecvate.

La momentul diagnosticării, pacienții cu limfom Hodgkin sunt încadrați în una din următoarele categorii: stadiu incipient de boală (45%) sau stadiu avansat de boală (55%). Categoria de boală incipientă cuprinde pacienții aflați în stadiile I și II. Pot fi incluși, de asemenea, pacienții cu simptome de tip B, tumori voluminoase sau afectare circumscrisă a țesutului extralimfatic. Totuși, stadiul de boală incipientă prezintă afectare ganglionară limitată (supradiafragmatică).

Datele din studiile clinice de anvergură, în care pacienții cu limfom Hodgkin cu caracteristici variabile ale bolii au fost tratați uniform și urmăriți îndeaproape, au permis identificarea unor factori de prognostic suplimentari. Aceștia au condus la gradarea mai precisă a bolii, astfel încât stadiul incipient de boală să poată fi subîmpărțit în stadiu incipient cu prognostic favorabil, respectiv stadiu incipient cu prognostic nefavorabil. Stadiul incipient I sau II este considerat „favorabil“ dacă este limitat la o zonă supradiafragmatică și nu este asociat cu alți factori de risc, și „nefavorabil“ în prezența altor factori de risc legați de vârsta peste 50 de ani, dimensiunea masei tumorale, VSH și numărul de zone ganglionare implicate.

Diagnosticul diferențial

Principalul diagnostic diferențial ia în calcul limfadenopatia, un sindrom clinic cu care se confruntă toate specialitățile medicale. În fața unui pacient cu limfadenopatie sunt necesare anamneza amănunțită, examinarea clinică atentă și analiza următorilor parametri privind sistemul ganglionar superficial - localizare, număr, dimensiune, consistență, sensibilitate, mobilitate pe planurile subiacente și eventual aprecierea ritmului de creștere. Proporția pacienților cu ganglioni reactivi poate atinge 70-90%. Dimensiunea ganglionilor este decisivă pentru orientarea diagnostică. Limfadenopatia este reactivă în până la 89% din cazurile cu ganglioni infracentimetrici, până la 50% la cei cu dimensiune ganglionară maximă de 1,5 cm și doar 22% la cei cu dimensiuni de peste 1,5 cm[10].

Adenomegaliile localizate (este interesată o singură regiune anatomică) pot fi:

- benigne – limfadenitele satelite din infecțiile piogene, tuberculoza, lues, herpes, zona zoster, postvaccinale;
- maligne –limfoame maligne, cancer metastatic.

Adenomegaliile generalizate (minim două regiuni neaflate în contiguitate) pot fi:

- benigne – limfoproliferări reactive virale (varicela, rubeola, mononucleoza infecțioasă, rujeola), bacteriene (listerioza, bruceloza), micotice (histoplasmoza), parazitare (toxoplasmoza), boli autoimune (lupus eritematos sistemic, anemii hemolitice autoimune, boala Wissler Fanconi), sarcoidoza, reacții medicamentoase (primidonă, trimetadionă), boli de tezaurizare (boala Gaucher, boala Niemann-Pick);
- maligne – leucoza acută și cronică, histiocitoza X, formele generalizate ale limfoamelor maligne, metastaze ganglionare.

În funcție de sediul limfadenopatiei, se pot lua în calcul următoarele diagnostice:

- limfadenopatie cervicală (infecții bacteriene locale, scarlatină, mononucleoză infecțioasă, rubeolă, toxoplasmoză, boala ghearelor de pisică, tuberculoză, adenopatii medicamentoase, metastaze);
- limfadenopatie supraclaviculară (metastaze gastrice, pulmonare, esofagiene sau hepatice, procese septice ale gâtului, esofagului, tiroidei, tuberculoza vârfului pulmonar);
- limfadenopatie axilară (infecții bacteriene locale sau generale, reacții postvaccinale, neoplasme ale glandei mamare);
- limfadenopatie inghinală (infecții locale, limfoame, leucemii acute, metastaze).

În funcție de criteriul evolutiv, se vor distinge adenomegalii acute (în general benigne, de cauză inflamatoare, infecțioasă sau postvaccinale) și adenomegalii cronice – benigne (tuberculoză, toxoplasmoză, lues, boli de colagen, medicamentoase) și maligne (limfoame maligne, leucemii, metastaze).

Pe scurt, principalele diagnostice diferențiale luate în calcul sunt adenopatiile inflamatorii, mononucleoza infecțioasă, tuberculoza ganglionară, sarcoidoza cu interesare mediastinală, limfoamele maligne non-Hodgkin, metastazele de la tumori solide. În adenopatiile inflamatorii, ganglionii sunt în general elastici, neaderenți și sensibili. Durerea locală este evocatoare pentru adenite, ea putând însoți însă și adenopatiile maligne cu rată mare de progresie[10].

Febra, angina asociată, splenomegalia ± hepatomegalia și tabloul clinic de glomerulonefrită sunt proprii mononucleozei infecțioase. Se pot doza anticorpii specifici virusului Epstein-Barr.

Tuberculoza ganglionară se caracterizează prin apariția unei limfadenopatii dure, nedureroase, cu ganglioni ce au tendință la fuziune, aderenți la planurile profunde și care pot prezenta ulterior fistule, cu eliminare cronică de cazeum. Examenul bacteriologic pentru *Mycobacterium tuberculosis* din cazeumul exteriorizat, puncția sau biopsia ganglionară certifică diagnosticul.

Și sarcoidoza, o boală sistemică de etiologie necunoscută, caracterizată de prezența de granuloame în orice organ, dar în special în plămâni și ganglionii limfatici intratoracici, intră în discuție pentru diagnosticul diferențial. Suspiciunea diagnostică se ridică în fața oricărui adult tânăr cu tuse inexplicabilă, dispnee și aspect radiologic sugestiv. În peste 95% din cazuri se identifică ganglioni mediastinali și în hilurile pulmonare.

Semnele de alarmă în cazul unei limfadenopatii sunt următoarele: febră, transpirații nocturne, scădere ponderală semnificativă, localizare supraclaviculară, dimensiuni mari, consistență crescută, persistența o perioadă mai mare de 3-4 săptămâni.

Pentru a diferenția limfoamele maligne non-Hodgkin este necesar examenul anatomopatologic al unui ganglion cu diametru mai mare de 1 cm, de preferință laterocervical. Ulterior, se completează planul de investigații cu teste imunohistochimice, citogenetice și de biologie moleculară.

În alte cazuri se impune cercetarea existenței unor tumori solide (îndeosebi de la nivel pulmonar, gastric, esofagian și hepatic), acestea putând determina apariția unei limfadenopatii supraclaviculare. De exemplu, hemoragia digestivă superioară și cașexia asociate unei adenopatii supraclaviculare evocă un cancer gastric.

Tratament

Tratamentul este în principiu curativ. Majoritatea pacienților cu limfom clasic Hodgkin sunt vindecați cu tratament standard.

Cele mai recente progrese în gestionarea limfomului clasic Hodgkin s-au concentrat pe optimizarea strategiilor de tratament pentru a îmbunătăți rezultatul, reducând în același timp toxicitatea. Identificarea pacienților cu risc scăzut sau ridicat de recurență este esențială pentru a evita tratamentul excesiv sau tratamentul sub nivelul optim.

Scanarea tomografică cu emisie pozitivă de fluoro-dezoxiglucoză (PET) a devenit un instrument esențial pentru stadializarea și evaluarea terapeutică.

Obiectivul tratamentului, indiferent de stadiu și tipul histologic, este curabilitatea. Primul pas în obținerea curabilității îl reprezintă dobândirea remisiunii complete (revenirea la statusul biologic dinaintea îmbolnăvirii și dispariția organomegaliilor).

Afecțiunea este chimio- și radiosensibilă, iar terapia este condusă în funcție de stadiul bolii și de existența factorilor de risc.

Pacienții nou-diagnosticați vor fi încadrați într-unul din următoarele grupuri:

- stadiu precoce de boală cu prognostic favorabil;
- stadiu precoce de boală cu prognostic nefavorabil;
- stadiu avansat de boală.

Tratamentul pentru cei cu stadiu precoce de boală cu prognostic favorabil implică, de obicei, terapie combinată cu două-patru cicluri de chimioterapie, urmate de radioterapie.

Pentru stadiul precoce de boală cu prognostic nefavorabil, abordarea terapeutică este similară, dar cu patru-șase cicluri de chimioterapie, urmate de radioterapie.

Pentru boala avansată se adoptă o abordare mai agresivă, cu șase-opt cicluri de chimioterapie, urmate de radioterapie, în cazuri selectate.

Importanța factorilor de prognostic clinic în prezicerea rezultatului și direcționarea tratamentului pentru pacienții nou-diagnosticați cu limfom Hodgkin este bine stabilită și, fără îndoială, a contribuit la progresele uriașe observate în ultimele două decenii. Totuși, în ciuda ratelor ridicate de vindecare, până la 30% dintre pacienți vor prezenta recidivă.

În plus, o proporție semnificativă a celor declarați vindecați va dezvolta complicații pe termen lung, complicații asociate chimioterapiei și radioterapiei.

Abordarea terapeutică a pacienților cu limfom Hodgkin în stadiu precoce de boală

În mod tradițional, acești pacienți au limfadenopatie periferică localizată și sunt mai puțin predispuși la a prezenta simptome de tip B, boală voluminoasă sau implicare mediastinală. Sunt considerați pacienți în stadiu precoce de boală cu prognostic favorabil.

Se recomandă efectuarea a două cicluri de chimioterapie în schema ABVD (adriamicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină), urmate de radioterapie IFRT (*involved-field radiotherapy* sau radioterapie localizată) 20 Gray. Această abordare minimă a devenit standardul de îngrijire pentru acești pacienți, studiile raportând supraviețuire generală de 96,6% și obținerea remisiunii complete în 91,2% din cazuri[11,12].

Pacienții aflați în stadiu incipient de boală, dar cu prognostic nefavorabil, vor beneficia de patru cicluri de chimioterapie ABVD, urmate de radioterapia localizată 30 Gray. În aceste cazuri, supraviețuirea generală raportată este de 94,3%, iar rata de obținere a remisiunii complete – de 85,3%[11,12].

Abordarea terapeutică a pacienților cu limfom Hodgkin în stadiu avansat de boală

În anii 1960, dezvoltarea combinației de medicamente MOPP (muștar azot, vincristină, oncovin, procarbazină și prednisolon) a reprezentat un pas de pionierat în tratamentul eficient al pacienților cu limfom Hodgkin avansat. Cu o rată completă de remisiune de până la 80%, acest regim a fost anunțat ca fiind revoluționar la acea vreme, nu numai în domeniul limfomului, ci și în ansamblu, pentru oncologie[11,12].

În ciuda succesului inițial al chimioterapiei MOPP, eșecul de a obține remisiunea inițială se înregistra la aproximativ 20% dintre pacienții cu boală avansată, iar dintre cei responsivi, o treime prezentau recădere. În plus, ca urmare a expunerii prelungite la agenții de alchilare, au fost raportate toxicități semnificative, inclusiv leucemii secundare, mielodisplazie și sterilitate.

La momentul actual, cele mai utilizate regimuri terapeutice pentru acești pacienți sunt ABVD și BEACOPP (bleomicină, etopozid, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină, procarbazină și prednisolon)[11-12].

Schemele terapeutice sunt prezentate în Tabelul 5.

Radioterapia

Radioterapia de consolidare este adoptată frecvent în urma chimioterapiei inițiale, pentru a spori răspunsul terapeutic și a preveni progresia bolii în ariile reziduale. Rolul radioterapiei pentru pacienții cu limfom Hodgkin avansat, care obțin un răspuns complet sau parțial în urma chimioterapiei inițiale, a fost investigat pe scară largă în studii clinice, dar fără să fi fost demonstrat un beneficiu clar în ceea ce privește rata de supraviețuire.

În 2003, un important studiu prospectiv randomizat care a investigat utilizarea radioterapiei localizate după chimioterapie pentru pacienții cu boală

TABELUL 5. Schemele terapeutice în limfomul Hodgkin

Regim terapeutic	Substanțe medicamentoase	Doză	Mod de administrare	Algoritm de administrare
ABVD	Adriamicină Bleomicină Vinblastină Dacarbazină	25 mg/m^2 10 mg/m^2 6 mg/m^2 375 mg/m^2	Intravenos Intravenos Intravenos Intravenos	Zilele 1 și 15 Zilele 1 și 15 Zilele 1 și 15 Zilele 1 și 15 *(la fiecare 28 de zile)*
BEACOPP	Bleomicină Etopozid Adriamicină Ciclofosfamidă Vincristină Procarbazină Prednisolon G-CSF (factor stimulator de creștere a coloniilor granulocitare)	10 mg/m^2 200 mg/m^2 35 mg/m^2 1250 mg/m^2 1,4 mg/m^2 100 mg/m^2 40 mg/m^2	Intravenos Intravenos Intravenos Intravenos Intravenos Per os Per os Subcutanat	Ziua 8 Zilele 1-3 Ziua 1 Ziua 1 Ziua 8 Zilele 1-7 Zilele 1-14 Începând cu ziua 8 *(la fiecare 21 de zile)*

Hodgkin avansată netratată anterior a demonstrat beneficiul adus de radioterapie în consolidarea răspunsului la tratament[13].

Cu toate acestea, utilizarea chimioterapiei mai intensive ca prima linie de tratament a condus la răspunsuri mai durabile și, ca atare, necesitatea consolidării prin radioterapie la pacienții cu boală avansată a fost pusă sub semnul întrebării. Utilizarea PET-CT reușește să identifice acea categorie de pacienți pentru care radioterapia ar prezenta beneficiu (de exemplu, pacienții cu tumoră „bulky").

În cazul pacienților care au urmat 6-8 cicluri de chimioterapie standard BEACOPP și care prezintă boală reziduală la examinarea PET-CT, se recomandă utilizarea în completare a radioterapiei localizate.

Încă sunt necesare studii randomizate pentru mai buna evaluare a riscurilor și beneficiilor aduse de radioterapia adjuvantă în cazul acestei categorii de pacienți. Este necesar a se pune în balanță beneficiul real și riscul de toxicitate, cazurile de malignitate secundară și bolile cardiovasculare.

Transplantul autolog și transplantul alogen de celule stem

Consolidarea prin transplant autolog a fost investigată într-o serie de studii clinice, dar, la momentul actual, această abordare este rezervată cazurilor cu recidivă după terapia de prima linie.

Beneficiile transplantului alogen față de cel autolog includ avantajul utilizării unei grefe fără boală și capacitatea de a exploata un efect „grefă versus limfom" ca rezultat direct al achiziționării unui nou sistem imunitar de la un donator sănătos.

Noi direcții de tratament pentru boala Hodgkin avansată

Dezvoltarea de noi terapii țintite a condus recent la progrese importante în îngrijirea cancerului, permițând furnizarea de agenți biologici specifici, eficienți, care nu sunt asociați cu aceleași complicații toxice precum chimioterapia tradițională. Această abordare poate fi deosebit de benefică pentru cei cu scoruri de performanță mai puțin favorabile, la care dozele tradiționale de chimioterapie intensivă sunt considerate intolerabile. Se urmărește asocierea de noi agenți terapeutici în regimuri mai puțin intense de chimioterapie de prima linie.

Au fost utilizate imunoterapii noi, precum vedotinabrentuximab (BV) și anticorpii monoclonali anti-PD-1 (mAb), pentru a reduce riscul de recidivă și toxicitatea asociată chimioterapiei. BV este un agent antineoplazic de tip anticorp conjugat, care țintește selectiv celulele tumorale ce exprimă CD30, și a fost utilizat inițial în asociere la cura ABVD, iar ulterior a înlocuit bleomicina, pentru a evita toxicitatea pulmonară.

Studiul ECHELON-1 a arătat o îmbunătățire moderată în ceea ce privește supraviețuirea la 3 ani fără progresia bolii, în cazul pacienților tratați cu BV-AVD (83,1%) față de cei tratați clasic cu ABVD[14].

Beneficiul asocierii BV-AVD a fost confirmat și la 5 ani, cu o supraviețuire fără progresia bolii de 82,2% față de 75,3% în cazul terapiei clasice ABVD[14].

Totuși, terapia BV-AVD a asociat în mai multe cazuri complicații infecțioase, neutropenie și neuropatie periferică, dar aceste efecte pot fi minimizate prin asocierea de factor stimulator de creștere granulocitară.

Studii recente au urmărit asocierea pembrolizumab-AVD în cazul pacienților aflați într-un stadiu avansat de boală sau în cazul celor tratați anterior, dar care nu au obținut remisiunea bolii, cu rezultate promițătoare[15,16].

PD-1 este un receptor de suprafață exprimat de limfocitele T, limfocitele B și celulele NK. PD-1 leagă PDL-1 și PDL-2, doi liganzi exprimați de celulele prezentatoare de antigen și de o serie de celule canceroase, inclusiv cele caracteristice bolii Hodgkin.

Interacțiunea PD-1/PDL-1/2 inhibă kinazele care sunt implicate în mod normal în activarea celulelor T. În acest fel, calea PD-1 permite celulelor tumorale să se sustragă detectării imune. Inhibitorii PD-1 pot spori activitatea imună a limfocitelor T și pot amplifica apoptoza celulelor neoplazice[17].

Rezultate eficiente au fost raportate în cazul terapiei cu nivolumab, un anticorp monoclonal îndreptat specific împotriva PD-1. Datele preliminare arată o rată generală de răspuns după terapia cu nivolumab de 87%, dar studiile sunt insuficiente[18].

Un alt anticorp monoclonal, pembrolizumab, este de asemenea în curs de dezvoltare clinică pentru pacienții cu boală Hodgkin avansată sau recidivată, cu rezultate preliminare încurajatoare[19].

Așadar, asocierea imunoterapiei la chimioterapia standard poate conduce la rezultate îmbunătățite.

În ceea ce privește toxicitatea, aceste noi strategii terapeutice fac posibilă evitarea toxicității bleomicinei și chiar pe cea a radioterapiei, în unele cazuri. Însă acești agenți noi pot induce modificări mediate imunologic, precum și fenomene de neuropatie periferică. Pentru a evalua corect beneficiul lor și pentru utilizarea lor optimă sunt necesare studii suplimentare.

Noile abordări terapeutice pentru pacienții de peste 60 de ani diagnosticați cu limfom Hodgkin (20-30% din totalul cazurilor de limfom clasic Hodgkin) țintesc, în principal, reducerea toxicității, ținând cont de faptul că în aceste cazuri boala este de obicei agresivă și caracterizată de factori de prognostic nefavorabil, precum și de o toleranță slabă la chimioterapie, rezultând supraviețuire semnificativ redusă, comparativ cu pacienții mai tineri.

Bendamustina în monoterapie oferă o eficacitate interesantă și un profil de toxicitate acceptabil. Alte regimuri terapeutice, pentru această grupă de pacienți, presupun asocierea prednison, vinblastină, doxorubicină și bendamustină (PVAB) sau asocierea vedotinabrentuximab (VB) plus anticorpi monoclonali anti-PD-1 (mAb), dar sunt necesare studii suplimentare.

Inhibitorii de HDAC (histon-dezacetilază) reprezintă o clasă de agenți care inhibă proliferarea celulelor tumorale, devenind astfel de interes pentru tratamentul bolii Hodgkin avansate, datele preclinice arătându-se promițătoare[20].

Inhibitorii căii PI3K/mTOR constituie o altă nouă terapie aflată în curs de dezvoltare.

Calea de semnalizare intracelulară PI3K/AKT/mTOR joacă un rol esențial în reglarea ciclului celular, iar activarea sa aberantă determină creșterea proliferării celulare și reducerea apoptozei, fiind implicată într-o serie de tumori maligne. Prin urmare, componente ale acestei căi au devenit atractive pentru dezvoltarea de noi terapii anti-cancer[20].

Idelalisib, un inhibitor selectiv PI3K-delta cu administrare orală, și-a demonstrat eficacitarea de a induce apoptoza celulelor tumorale prin inhibarea fosforilării AKT[21].

De asemenea, unele studii au furnizat dovezi preliminare care susțin activitatea benefică a unor molecule cu rol imunomodulator (de exemplu lenalidomidă)[22].

Cercetările viitoare vor căuta să integreze noi strategii în liniile anterioare de terapie, pentru a îmbunătăți rata de vindecare a acestei boli și pentru a minimiza toxicitatea tratamentului pe termen lung.

Evoluție. Complicații

Rata ridicată de vindecare a pacienților cu limfom Hodgkin se traduce printr-o proporție semnificativă de pacienți care prezintă risc crescut de a dezvolta o serie de complicații pe termen lung. Astfel, deși majoritatea pacienților (peste 80%) obțin o supraviețuire prelungită, complicațiile pe termen lung sunt o cauză majoră a morbidității și mortalității acestora.

Radioterapia și chimioterapia determină toxicitate atât imediat, în momentul administrării, cât mai ales tardiv, acestea fiind situații chiar mai greu de gestionat, efectele fiind în unele cazuri ireversibile și potențial letale.

Complicațiile pe termen lung asociate tratamentului radio- și chimioterapic includ hipotiroidism, neuropatie periferică, disfuncție gonadică, boli cardiovasculare. Totodată, pacienții pot dezvolta alte neoplazii după tratament, precum leucemie, limfom non-Hodgkin sau tumori solide.

Dintre acestea, bolile cardiovasculare și bolile maligne secundare se întâlnesc cel mai frecvent, cu risc de apariție chiar și după 25 de ani de la momentul diagnosticării bolii Hodgkin.

Riscul de dezvoltare al bolilor cardiovasculare este de 3-5 ori mai mare la supraviețuitorii cu limfom Hodgkin, comparativ cu populația generală[23]. Interrelația dintre chimioterapia pe bază de antraciclină și toxicitatea cardiacă este bine stabilită. Antraciclina determină aritmii, precum și leziuni miocardice directe, care conduc la disfuncție ventriculară și, ulterior, la insuficiență cardiacă. Și radioterapia a fost incriminată în dezvoltarea unor afecțiuni cardiovasculare precum boala coronariană, disfuncția valvulară, pericardită, tulburări de conducere.

Între cazurile de malignitate secundară, majoritatea sunt reprezentate de tumori solide, cel mai frecvent cancer mamar, pulmonar și gastrointestinal. Riscul este semnificativ mai mare în rândul pacienților tratați radio- și chimioterapic în copilărie și în adolescență. La femei predomină cancerul de sân secundar și se consideră că este în relație cu radioterapia în câmp extins, administrată la vârste sub 30 de ani. Prin urmare, acestor paciente li se recomandă screening mamar anual.

TABELUL 6. **Scorul prognostic internațional Hansclever Index**[25]

Vârsta >45 de ani
Sexul masculin
Albumina serică <4 g/dl
Hemoglobina <10,5 g/dl
Stadiul IV de boală
Leucocitoză (≥15 000/mm^3)
Limfopenie (<8% din numărul total de leucocite sau <600/mmc)

TABELUL 7. **Scorul prognostic internațional în raport cu supraviețuirea la 5 ani și supraviețuirea generală**

Scor – Punctaj	Supraviețuirea la 5 ani	Supraviețuirea generală
0	84%	90%
1	77%	89%
2	67%	81%
3	60%	78%
4	51%	61%
5-7	42%	56%

Riscul de a dezvolta o formă de leucemie după diagnosticarea bolii Hodgkin se află în relație cu tipul de tratament efectuat. Riscul este extrem de mic după tratamentul radioterapic unic (<1%)[23]. Riscul după tratamentul cu terapie combinată sau terapie de salvare este de 2-4%, mai ales la pacienții tratați cu agenți alchilanți și procarbazină (MOPP)[23]. Regimurile chimioterapice care nu utilizează acești agenți (de exemplu ABVD) au un risc mult mai mic de inducere a unei forme de leucemie.

Unele studii au raportat splenectomia ca factor de risc suplimentar în dezvoltarea unei forme secundare de leucemie, altele însă nu au confirmat acest aspect.

Limfoamele secundare non-Hodgkin care se dezvoltă după tratament sunt, de obicei, limfoame cu celule B, iar cel mai frecvent tip histologic este cel difuz cu celule mari.

Cele mai multe studii au arătat că riscul de a dezvolta limfom non-Hodgkin secundar este independent de tipul de terapie utilizat. Există riscuri similare pentru cazurile în care a fost utilizată radioterapia, chimioterapia sau terapia combinată. Acest lucru sugerează că dezvoltarea acestui limfom secundar poate avea legătură cu imunosupresia subiacentă, care a stat la baza dezvoltării inițiale a bolii Hodgkin.

În plus, pacienții cu limfom Hodgkin subtip predominant limfocitar pot avea mai degrabă un limfom cu celule B. Aceștia au un risc mai mare de a dezvolta un limfom cu celule B de grad intermediar sau înalt, față de pacienții cu alte subtipuri histologice de boală Hodgkin[5].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Deceniu după deceniu, prognosticul limfomului clasic Hodgkin s-a îmbunătățit odată cu avansarea noilor strategii de tratament, ceea ce a dus la rate ridicate de vindecare. În cazul bolilor în stadiu incipient, utilizând criteriile Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului, estimările privind supraviețuirea globală (*overall survival*, OS) la 5 ani variază între 99,4% și 96%. Pentru bolile în stadiu avansat, supraviețuirea globală la 5 ani variază de la 56% la 89%[24].

Prognosticul depinde, în mare măsură, de vârstă, stadiul bolii și aspectul histologic.

Scorul prognostic internațional (Hansclever Index) se utilizează de 25 ani și încă este folositor pentru pacienții cu boală avansată[25]. Tabelul 6 redă detalii despre acest scor.

Prezența oricărui parametru dintre cei 7 incluși în scorul de prognostic asociază o scădere de 8% în ceea ce privește supraviețuirea la 5 ani. Fiecare parametru este notat cu 1 punct, iar scorul calculat poate prezice rata de supraviețuire la 5 ani și supraviețuirea generală (Tabelul 7).

După tratament, pacienții vor fi urmăriți periodic regulat prin examinare clinică obiectivă și analize de laborator. De asemenea, se va apela la examinări CT și PET-CT obligatoriu, la finalizarea tratamentului, pentru certitudinea că boala este în remisiune completă. Ulterior, trebuie luate în considerare examinările CT, dacă există semne sau simptome de recidivă. În primii 2 ani de la finalizarea tratamentului se recomandă evaluări la fiecare 3-4 luni, perioada fiind caracterizată de risc mare de recurență. Evaluările ulterioare pot fi 2-3 pe an, până la o perioadă de 5 ani de la finalizarea tratamentului și obținerea remisiunii complete. După 5 ani, pacienții vor discuta opțiunile de supraveghere pe termen lung cu echipa de îngrijire medicală.

DE REȚINUT

- Limfomul Hodgkin este o limfoproliferare malignă, caracterizată de prezența celulelor Reed-Sternberg într-un infiltrat reactiv polimorf.
- Prezentarea clinică obișnuită este cu limfadenopatie asimetrică nedureroasă, cel mai frecvent laterocervical.
- Principalele semne/simptome: adenomegalie (90%) cu simptome de tip B (febră fără o cauză aparentă, transpirații nocturne, pierdere ponderală semnificativă, peste 10% din greutatea anterioară, fără o cauză aparentă în ultimele 6 luni).

- Analizele sangvine pot arăta anemie, neutrofilie și valori crescute ale VSH și LDH.
- Diagnosticul pozitiv necesită extirpare ganglionară și examen histopatologic.
- Stadializarea bolii este foarte importantă în decizia terapeutică și aprecierea prognosticului.
- Tratamentul este în principiu curativ și se bazează pe radioterapie, chimioterapie sau combinația celor două.
- Deși același regim chimioterapeutic (ABVD) a fost pilonul principal al terapiei în ultimii 30 de ani, noile abordări par să se adapteze la riscul și răspunsul individual, amplificând sau, din contră, diminuând dozele, în funcție de necesități.
- Chiar și pacienții care nu sunt vindecați cu terapia inițială pot fi salvați adesea cu combinații alternative de chimioterapie, noul anticorp-medicament conjugat brentuximab sau transplante autologe ori alogene.
- Asocierea imunoterapiei la chimioterapia clasică este o strategie fezabilă și promițătoare.

Bibliografie

1. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer incidence in five continents. Vol. X, International Agency for Research on Cancer. 2013. ISBN 978-92-832-2164-7.
2. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1324-1332.
3. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(2):116-132.
4. Hoffbrand AV, Moss PAH. Essential Haematology, 6th Ed. Wiley-Blackwell 2011, ISBN 978-1-4051-9890-5.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(27):3059-3067.
6. Rengstl B, Newrzela S, Heinrich T, et al. Incomplete cytokinesis and re-fusion of small mononucleated Hodgkin cells lead to giant multinucleated Reed-Sternberg cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(51):20729–20734.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–2390.
8. Cheng J, Bell D, Sharma R, et al. Ann Arbor staging system. Reference article, Radiopaedia.org, 2023.
9. EichH, Kriz J, Schmidberger H, et al. The German evidence-based guidelines for Hodgkin's lymphoma. *Strahlenther Onkol.* 2013;189: 445–447.
10. Heidi L, Gaddey MD, Riegel AM. Unexplained lymphadenopaty: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2016;94(11):896-903.
11. Mohty R, Dulery R, Bazarbachi AH, et al. Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies. *Blood Cancer J.* 2021;11(7):126.
12. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 ;18(6):755-781.
13. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2003; 348:2396-2406.
14. Simoneaux R. ECHELON-1: Evaluating brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma. *Oncology Times.* 2022;44(S22):8-9.|
15. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood.* 2020;135:735–42.
16. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for patients with previously untreated, stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 5-year update of the ECHELON-1 study. *Blood.* 2020;136:26–8.
17. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4):311–319.
18. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of nivolumab and AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:872–80.
19. Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2021;137:1318–26.
20. Ho T, Coleman C, Shah P, Yazbeck V. Advances in Hodgkin's lymphoma pharmacotherapy: a focus on histone deacetylase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(13):1427-1438.

21. Cheah CY, Fowler NH. Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood.* 2016;128(3):331-336
22. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;118(19):5119–5125.
23. Mohty R, Dulery R, Bazarbachi AH, et al. Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies. *Blood Cancer J.* 2021;11, 126.
24. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29 (Supplement 4): iv19–iv29.
25. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-14.

LIMFOAMELE NON-HODGKIN

Definiție

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă neoplazii ale celulelor limfoide, elementele morfo-funcționale principale ale sistemului imunitar. Sunt afecțiuni maligne care își au originea în celulele sistemului imunitar: limfocite B, limfocite T, celule natural killer (NK), celule prezentatoare de antigen. Marea lor diversitate se datorează diferențelor funcționale și de distribuție ale acestor celule.În 85% din cazuri, originea celulei maligne este linia limfoidă B. În alte 15% din cazuri este vorba de celula T sau NK, iar alte subtipuri sunt extrem de rare.

Date epidemiologice

LNH este cea mai frecventă malignitate hematologică la nivel mondial, reprezentând 3% din diagnosticele și decesele cauzate anual de cancere[1-3]. LNH reprezintă 5% din tumorile maligne ale capului și gâtului[1-3].

Boala este mai frecventă în rândul bărbaților, în grupa populațională cu vârsta peste 65 de ani, la cei diagnosticați cu boli autoimune și cei cu antecedente familiale de neoplazie malignă hematologică[1-3].

Conform datelor GLOBOCAN 2020, se estimează că 544 000 de cazuri noi de LNH au fost diagnosticate la nivel mondial și aproximativ 260 000 de decese s-au produs din cauza acestei boli în anul 2020[1-3]. Asia de Est a cuprins un sfert (24,9%) din totalul cazurilor, urmată de America de Nord (15,1%) și Asia de Sud-Centrală (9,7%)[1-3]. Ratele de incidență au fost mai mari la bărbați decât la femei, cu modele geografice similare.

În timp ce ratele de incidență au fost cele mai mari în Australia și Noua Zeelandă, America de Nord, Europa de Nord și Europa de Vest (>10/100 000 pentru ambele), cele mai mari rate de mortalitate (>3/100 000) au fost găsite în regiuni din Africa, Asia de Vest și Oceania[1-3].

Variațiile mari și mortalitatea disproporționat de mare în țările cu venituri mici și medii pot fi legate de prevalența și distribuția factorilor de risc, precum și de nivelul de acces la dotările de diagnostic și tratament.

Etiopatogenie

În ultimele două decenii, cunoașterea cu privire la originea neoplasmelor limfoide a avansat semnificativ. Ca și în cazul altor tipuri de cancer, dezvoltarea limfomului depinde de dobândirea de mutații, modificări ale numărului de copii ADN, rearanjări citogenetice recurente și dereglarea expresiei genelor, cu căi oncogene și supresoare tumorale. Multe dintre aceste dereglări apar ca urmare a recombinării genetice dezordonate și hipermutației somatice, evenimente menite să susțină imunitatea adaptativă.

Mai mult de 85% din cazurile de LNH au un fenotip de celule B. Cu rare excepții, aceste celule reprezintă etape imortalizate ale dezvoltării celulelor B, iar caracteristicile moleculare subiacente reflectă caracteristicile biologice găsite în compartimentele similare normale ale celulelor B. Pentru a înțelege modul de apariție a acestor limfoame este necesară cunoașterea factorilor care guvernează reglarea compartimentelor celulelor B, acestea reflectând de fapt subtipurile de LNH cu celule B.

Scopul dezvoltării liniei celulare B este acela de a forma limfocite B mature care să exprime imunoglobuline de suprafață cu capacitatea de recunoaștere eficientă a antigenului înrudit. Ulterior, celulele B se dezvoltă de-a lungul căilor care implică centrul germinativ, zona de manta și zonele marginale din organele limfoide, unde întâlnesc antigene în asociere cu celulele prezentatoare de antigen. Diferențierea celulelor B în plasmocite este ultimul pas în dezvoltarea lor și este esențială pentru apariția imunității umorale eficiente. Diversitatea anticorpilor se realizează prin procesul de recombinare somatică în stadiul de celulă pro-B, prin intermediul genelor de activare a recombinării. Anticorpii protectori sunt produși cu riscul expunerii celulelor B stimulate de antigen la leziuni genetice, cauzate de mecanismul molecular utilizat

TABELUL 8. **Agenții infecțiosi asociați limfoamelor**

Agent infecțios	Tumoră
Virusul limfotrop T uman tip 1 (HTLV-1)	Limfomul cu celule T al adultului
Virusul Epstein-Barr	Limfom Burkitt, limfom Hodgkin
Virusul herpetic uman 8 (HHV-8)	Limfomul cavitar (în special la pacienții cu SIDA)
HIV-1	Limfom cu celule B, limfom Hodgkin
Virusul hepatitic C	Limfom al zonei marginale
Helicobacter pylori	Limfom MALT Limfom gastric cu celule mari
Malaria (*Plasmodium malariae*)	Limfom Burkitt

pentru a crea recombinarea, și de mecanismul dehipermutație somatică[4].

Subtipurile de LNH urmează modelul de diferențiere normală, dar de-a lungul acestui proces apar diverse modificări genetice, care conduc fie la supraexpresia oncogenelor, fie la deleția genelor supresoare ale tumorii. LNH constituie un grup eterogen de boli, fiecare subtip fiind asociat cu diferiți factori de risc. Astfel, limfomul zonei marginale este puternic asociat cu sindromul Sjögren și tiroidita Hashimoto, iar limfomul periferic cu celule T este asociat cu boala celiacă.

Expunerile profesionale în rândul lucrătorilor agricoli sau al pictorilor cresc riscul majorității subtipurilor de LNH. Radioterapia anterioară, obezitatea și fumatul sunt factori asociați cu limfomul difuz cu celule B mari, în timp ce implanturile mamare au fost asociate uneori cu limfomul anaplazic cu celule mari[5].

Etiologia majorității cazurilor de LNH este necunoscută. Însă există dovezi solide că anumiți agenți infecțioși contribuie la dezvoltarea anumitor subtipuri de boală (Tabelul 8)[6].

Imunodeficiențele ereditare sau dobândite, precum și bolile autoimune predispun individul la a dezvolta un limfom. Limfoamele sunt de 17 ori mai frecvente la pacienții infectați cu HIV față de restul populației[1-3].

Limfoamele MALT gastrice se asociază cu infecția cu *Helicobacter pylori*, eradicarea acesteia producând remisiuni de durată la aproximativ 50% dintre pacienți[5,6]. Limfoamele MALT cu alte localizări se asociază fie cu infecții (tegument – *Borrelia*, intestinul subțire – *Campylobacter jejuni*, anexele oculare – *Chlamydia psittaci*), fie cu dezechilibre autoimune (glande salivare – sindromul Sjögren, glanda tiroidă – tiroidita Hashimoto).

Tabelul 9 sumarizează principalii factori de risc asociați dezvoltării LNH[5,6].

TABELUL 9. **Factorii de risc asociați LNH**

Imunosupresie
Radiații ultraviolete
Virusuri și alți agenți patogeni (virus Epstein-Barr, HTLV, virusul hepatitic C, *Helicobater pylori*)
Boli autoimune și tulburări inflamatorii cronice (sindromul Sjögren, poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic)
Expunerea profesională (pesticide, organo-fosforice, organoclorine)

Tabloul clinic

Principalele caracteristici clinice ale LNH sunt următoarele[3,6]:

Limfadenopatie superficială – majoritarea pacienților prezintă adenopatii asimetrice, nedureroase, cu implicarea uneia sau mai multor stații ganglionare periferice. Spre deosebire de boala Hodgkin, sunt frecvente localizările generalizate, extinderea fiind centrifugă, cu posibilitatea saltului peste unele stații ganglionare.

Simptome generale – febră, transpirații nocturne, scădere ponderală mai mult de 10% din greutatea inițială în ultimele 6 luni. Apar mai rar decât în limfomul Hodgkin, prezența lor fiind de obicei asociată cu boala diseminată.

Afectare oro-faringiană – 5-10% din pacienți prezintă afectarea structurilor limfoide orofaringiene (inelul Waldeyer), cu odinofagie și dispnee.

Simptome datorate anemiei, infecții datorate neutropeniei și purpură trombocitopenică – la pacienții cu afectarea difuză a măduvei hematogene. Citopeniile pot avea, de asemenea, mecanism autoimun sau se pot datora sechestrării splenice. Infecțiile pot apărea ca urmare a neutropeniei sau imunității celulare compromise (herpes zoster).

Manifestări abdominale – hepato- și splenomegalia sunt frecvente. Afectarea retroperitoneală și implicarea ganglionilor mezenterici sunt, de asemenea, frecvente. După măduva osoasă, tractul gastrointestinal reprezintă cea mai frecventă localizare extraganglionară a bolii, pacienții putând prezenta simptomatologie abdominală acută.

Afectarea altor organe, precum tegumentul, creierul, gonadele, glanda tiroidă, nu este rară la pacienții cu LNH. Afectarea tegumentară se observă în principal în limfoamele cu celule T (*mycosis fungoides* și sindromul Sezary).

Tabelul 10 schematizează principalele elemente subiective și obiective ce aparțin tabloului clinic al pacienților cu LNH[7,8].

TABELUL 10. Tabloul clinic al pacienților cu LNH (elemente subiective și obiective de boală)

Subiectiv	Obiectiv
Simptome legate de volumul adenopatiilor: sindromul de compresiune mediastinală, limfedemul membrelor inferioare, sindromul de compresiune medulară Simptome generale: febră peste 38 °C, în absența unui focar infecțios, scădere ponderală semnificativă Simptome legate de localizarea extraganglionară a bolii: pleurezie, simptome digestive, meningită	Adenopatii de dimensiuni și consistențe variate Splenomegalie și hepatomegalie Modificări cutanate (specifice – determinări limfomatoase, sau nespecifice – zona zoster ca manifestare paraneoplazică) Interesarea inelului Waldeyer Manifestări ale sistemului nervos central Manifestări digestive – diaree, malabsorbție, ocluzie intestinală Frecvent anemie, mai rar manifestări hemoragipare

TABELUL 11. Principalele caracteristici clinice ale LNH. Comparație între formele de boală de mică malignitate și cele de malignitate intermediară și mare

Limfoame de mică malignitate	*Limfoame de malignitate intermediară sau mare*
Adenopatii cu variație în timp sau progresie lentă	Adenopatii cu debut brusc și progresie rapidă
Ganglioni de consistență elastică, mobili, ce nu modifică tegumentul. Rareori devin voluminoși, dar rămân nedureroși	Ganglionii pot fi elastici și mobili sau din contră, duri și fixați, modificând tegumentul (apar semne inflamatorii locale – căldură, eritem, durere)
Ficatul și splina sunt frecvent afectate, dar își păstrează funcția	Se pot dezvolta mase ganglionare masive (peste 10 cm) în mediastin, mezenter, retroperitoneu
Măduva osoasă și sângele periferic sunt infiltrate frecvent la debut, dar valorile granulocitelor, trombocitelor și hematocritului sunt normale	Inelul Waldeyer poate fi afectat, în asociere cu determinarea gastrică sau intestinală
Anemia secundară este rară, indiferent de patogenie: anemie hemolitică autoimună, hipersplenism sau infiltrare medulară	Determinările hepatice pot fi însoțite de anomalii ale funcției hepatice sau de obstrucție la nivelul sistemului port
Afectarea sistemului nervos central, renală, testiculară este rară	Afectarea extraganglionară este frecventă: tractul intestinal, plămân, piele, os, sistemul nervos central (îndeosebi afectare meningiană în asociere cu afectarea măduvei osoase). Afectarea măduvei osoase și prezența celulelor tumorale în sângele periferic este mai rar întâlnită decât în LNH de mică malignitate, deși în evoluție pot apărea tablouri leucemice
Fenomenele de compresiune sunt rare și se manifestă prin limfedem, obstrucție ureterală sau compresiunea măduvei spinării	Fenomenele de compresiune se manifestă prin limfedem, obstrucție ureterală, obstrucție vasculară sau compresiunea măduvei spinării.

Principalele caracteristici clinice ale LNH sunt redate în Tabelul 11, comparativ între formele de boală de mică malignitate și cele de malignitate intermediară sau mare[7,8].

Investigații paraclinice

Investigații histologice – biopsia ganglionară sau biopsia altor țesuturi implicate (măduvă osoasă sau țesut extraganglionar) sunt examene definitorii. Analiza morfologică poate fi completată, în unele cazuri, cu imunofenotipare și analiză genetică. Pentru limfoamele cu celule B, expresia lanțurilor ușoare κ sau λ confirmă clonalitatea și distinge boala de un ganglion reactiv.

Puncția aspirativă cu ac fin poate fi utilizată pentru a exclude o altă cauză de limfadenopatie (tuberculoză, carcinom), dar nu este utilă pentru a stabili clar diagnosticul de limfom.

Investigații de laborator – În boala avansată cu implicarea măduvei hematogene pot exista anemie, neutropenie sau trombocitopenie (mai ales în cazurile cu splenomegalie sau în cele cu caracteristici leuco-eritroblastice). În sângele periferic pot fi indentificate unele celule caracteristice limfoamelor (de exemplu, celulele zonei de manta, celule blastice).

Testarea pentru HIV trebuie efectuată la toți pacienții.

Analiza medulogramei este valoroasă în cele mai multe cazuri, cu mențiunea că, în mod paradoxal, afectarea măduvei este mai frecventă în cazurile de limfoame de mică malignitate.

Nivelul seric al lactat dehidrogenazei (LDH) este mai crescut în cazurile de boală rapid progresivă și este utilizat ca marker de prognostic.

Se pot identifica valori serice crescute și ale acidului uric.

Imunoelectroforeza poate dezvălui o paraproteină.

Tabelul 12 cuprinde principalele investigații paraclinice efectuate în cazurile de LNH[9].

Diagnosticul pozitiv

Biopsia excizională este procedura diagnostică standard. Trebuie obținut țesut adecvat, care va fi supus ulterior următoarelor tipuri de investigații:

TABELUL 12. Investigațiile paraclinice în LNH

Analize uzuale – VSH, hemoleucograma completă, analiza funcțiilor hepatice și renale, glicemie etc.
LDH serică și beta 2 microglobulina – pentru aprecierea masei tumorale
Testul Coombs – în cazul suspiciunii de anemie hemolitică autoimună, frecvent asociată cu LNH
Electroforeza proteinelor serice – în cazurile de LNH de mică malignitate se poate evidenția un vârf monoclonal
Radiografie cord-pulmon – în două incidențe, postero-anterioară și de profil
Ecografie abdominală
CT torace + abdomen – coroborată cu aspectul ecografic
Endoscopie digestivă superioară – în cazurile cu afectarea inelului Waldeyer și în cazul limfoamelor gastrice primitive
Radiografii osoase sau scintigrafii osoase – dacă există suspiciunea afectării osoase
Examenul lichidului cefalo-rahidian – în limfoamele de mare malignitate în stadiu avansat
Imunofenotiparea – analiză cu anticorpi monoclonali care permite identificarea mai precisă a tipurilor de limfoame, deosebit de utilă în cazul unor diagnostice histologice dificile Majoritatea LNH aparțin liniei B, prezentând antigenele specifice CD19, CD20, CD22, SIg cu un singur tip de lanț ușor. Limfoamele liniei T prezintă CD2, CD3, CD7 CD30 pozitiv în limfoamele anaplazice
Examenul citogenetic – t(18;4) în limfomul Burkitt, t(14;18) în limfoamele foliculare, t(11;14) în limfomul mantalei, t(2;5) în limfomul cu celule mari anaplazice, translocații sau mutații care implică bcl-6 pe 3q27 în limfomul difuz cu celule mari

TABELUL 13. Clasificarea clinică a subtipurilor de LNH, conform OMS

Limfoame indolente	Limfoame agresive	Limfoame foarte agresive
Neoplazii cu celule B Leucemie limfatică cronică cu celule B Limfom limfoplasmocitar Limfom splenic de zonă marginală Limfom extraganglionar de zonă marginală (MALT) Leucemie cu celule păroase Limfom folicular (grad I, II, IIIA)	*Neoplazii cu celule B* Limfom folicular/centro-folicular Limfom difuz cu celule mari Leucemie prolimfocitară Limfom mediastinal primar cu celule mari Limfom Burkitt-*like*	*Neoplazii cu celule B* Limfom Burkitt Limfom limfoblastic cu celule B
Neoplazii cu celule T Leucemie cu limfocite mari, granulare, de tip E Micoză fungoidă/sindrom ulSezary Leucemie cronică cu celule T/limfom (HTLV1+)	*Neoplazii cu celule T* Limfom anaplastic cu celule mari Limfom angioimunoblastic Leucemie prolimfocitară Limfom angiocentric Limfom intestinal cu celule T	*Neoplazii cu celule T* Limfom cu celule T adulte Limfom limfoblastic cu celule T
Neoplazii cu celule NK Leucemie cu limfocite de tip NK		

- microscopie optică, pentru a deosebi tiparul de creștere și trăsăturile morfologice ale celulelor maligne;
- citometrie în flux, pentru evaluarea imunofenotipului;
- studii genetice (citogenetice, extracția ADN).

Aspirația pe ac de țesut ganglionar sau extraganglionar nu este o procedură diagnostică adecvată. În multe situații este necesară și biopsia din măduva osoasă a crestelor iliace.

Clasificarea bolii

În trecut, tumorile limfoide au avut clasificări patologice separate, bazate pe sindromul clinic: LNH (după clasificarea Rappaport, Kiel sau Working Formulation), leucemii (în conformitate cu sistemul franco-americano-britanic FAB), boală Hodgkin (în conformitate cu clasificarea Rye).

Fig. 1 evidențiază frecvența relativă a afecțiunilor maligne ale celulelor limfoide și principalele tipuri de LNH, în ordinea frecvenței.

Actualmente, sistemul de clasificare a LNH în conformitate cu REAL (*Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms*) definește strict fiecare entitate în funcție de toate metodele disponibile, inclusiv citogenetică, genetică moleculară și imunofenotipare[10].

Clasificarea clinică a modificărilor histologice ganglionare frecvente este redată în Fig. 2.

În continuare, Tabelul 13 sumarizează clasificarea clinică a subtipurilor de LNH conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)[11].

Subtipuri de LNH

Cea mai comună formă de LNH indolent este limfomul folicular LNH-B. Cea mai comună formă de LNH agresiv este limfomul difuz cu celule mari LNH-B.

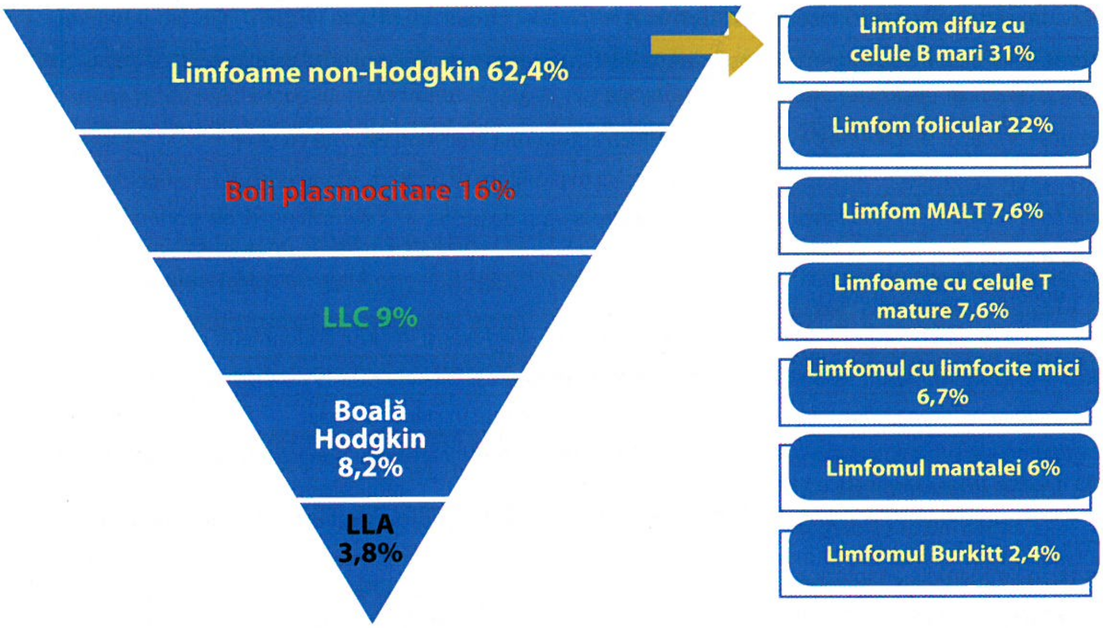

Limfoame non-Hodgkin 62,4%
Boli plasmocitare 16%
LLC 9%
Boală Hodgkin 8,2%
LLA 3,8%
Limfom difuz cu celule B mari 31%
Limfom folicular 22%
Limfom MALT 7,6%
Limfoame cu celule T mature 7,6%
Limfomul cu limfocite mici 6,7%
Limfomul mantalei 6%
Limfomul Burkitt 2,4%

FIGURA 1. Frecvența relativă a afecțiunilor maligne ale celulelor limfoide. Principalele tipuri de LNH.

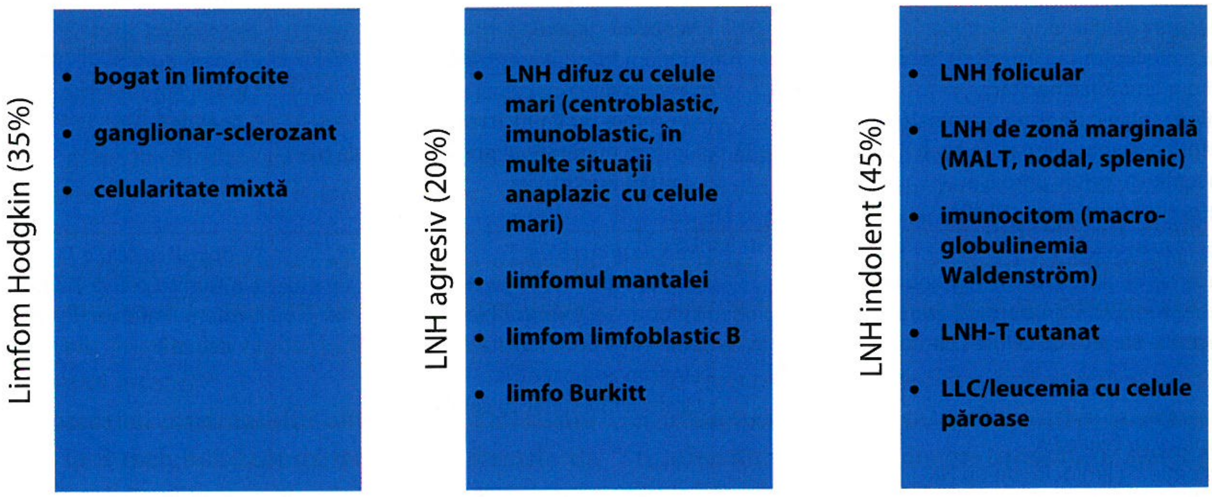

Limfom Hodgkin (35%)
bogat în limfocite
ganglionar-sclerozant
celularitate mixtă
LNH agresiv (20%)
LNH difuz cu celule mari (centroblastic, imunoblastic, în multe situații anaplazic cu celule mari)
limfomul mantalei
limfom limfoblastic B
limfo Burkitt
LNH indolent (45%)
LNH folicular
LNH de zonă marginală (MALT, nodal, splenic)
imunocitom (macroglobulinemia Waldenström)
LNH-T cutanat
LLC/leucemia cu celule păroase

FIGURA 2. Clasificarea clinică a modificărilor histologice ganglionare frecvente în LNH.

Limfomul difuz cu celule B mari – grup eterogen de afecțiuni, reprezentând limfoamele clasice de grad înalt. Prezintă, de obicei, limfadenopatie rapid progresivă, asociată cu rată rapidă de proliferare celulară. Infiltrarea progresivă afectează măduva osoasă, tractul gastrointestinal, creierul, rinichii și alte organe.

O mare varietate de date clinice și de laborator sunt relevante pentru rezultatul terapeutic. Între factorii de prognostic amintim vârsta pacientului, stadiul bolii, numărul de localizări extraganglionare, valoarea serică a LDH. Masa tumorală cu diametrul peste 5 cm, antecedentele de boală cu grad scăzut de malignitate, infecția cu HIV în stadiul de SIDA sunt, de asemenea, asociate cu un prognostic precar.

Există o mare varietate de tipuri histologice – centroblastice, imunoblastice, anaplazice. Cele mai frecvente modificări citogenetice implică gena BCL-6 la nivelul cromozomului 3q27.

Baza tratamentului este reprezentată de rituximab în combinație cu regimul de chimioterapie CHOP [ciclofosfomidă, hidroxidaunorubicină, vincristină (Oncovin) și prednisolon]. Stimularea coloniilor de granulocite se realizează prin administrarea de factor de creștere injectabil, pentru a crește numărul de neutrofile.

Pentru cazurile de boală localizată se utilizează radioterapia în asociere cu chimioterapia (trei cicluri R-CHOP). Pentru pacienții cu afectare a măduvei osoase se va realiza profilaxia sistemului nervos central prin administrare medicamentoasă intratecală sau sistemică de doze mari de metotrexat.

Răspunsul la tratament trebuie monitorizat prin CT sau PET-CT la jumătatea terapiei și la finalizarea acesteia.

Pentru pacienții care prezintă recidivă pot fi eficiente dozele mari de chimioterapie în regim ESHAP (etopozid, citozină, arabinozidă, metilprednisolon și cisplatină) sau R-ICE (rituximab, ifosfamidă, carboplatină și etopozid).

Transplantul alogen de celule stem poate avea eficiență în cazul pacienților cu boală primară refractară sau chimiorezistentă. În general, supraviețuirea pe termen lung este de aproximativ 65%[12,13].

Limfomul folicular – a doua formă de LNH în ordinea frecvenței, cu vârsta medie la debut de 60 de ani. Este asociat cu translocația t(14;18), o tulburare genetică ce produce expresia genei BCL-2, ce determină creșterea supraviețuirii celulare prin reducerea apoptozei. Supraviețuirea medie este de aproximativ 10 ani de la momentul diagnosticării, fiind considerată o formă de boală de mică malignitate.

Gradele bolii sunt apreciate histologic în funcție de proporția de centrocite și centroblaste, gradele III și IV având prognostic slab. Implicarea măduvei osoase este frecventă.

Prezentarea este, de obicei, cu limfadenopatie nedureroasă, adesea generalizată. Numai 10% dintre pacienți prezintă boală localizată în momentul diagnosticării și se pretează pentru radioterapie. Cei cu boală generalizată nu se tratează în absența simptomelor, sunt ținuți sub supraveghere, tratamentul fiind inițiat atunci când apar complicații[8].

La ora actuală, chimioterapia nu este o opțiune curativă. Terapia se bazează de obicei pe administrarea de rituximab, în combinație cu ciclofosfamidă, vincristină și prednisolon (R–CVP) sau rituximab cu bendamustină ori clorambucil. Aceste regimuri pot oferi răspunsuri clinice la 90% dintre pacienți și de obicei se obține o remisiune de câțiva ani[14,15]. Rituximab poate fi administrat ca terapie de întreținere, la 2-6 luni[16].

Recidiva bolii pentru stadiile III și IV de boală este aproape inevitabilă și se tratează de obicei cu regimuri similare de chimioterapie, urmate de rituximab ca terapie de întreținere. În timp, boala devine din ce în ce mai dificil de controlat, necesitând chimioterapie mai agresivă sau terapie cu anticorpi marcați radioactiv (anti-CD20)[16].

Transplantul autolog de celule stem poate fi o opțiune pentru unii pacienți cu antecedente de cel puțin o recidivă, iar transplantul alogen poate oferi perspectiva vindecării în anumite cazuri.

Limfoamele MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) sunt limfoame extraganglionare de zonă marginală, a căror dezvoltare este inițiată de stimularea antigenică cronică/inflamație cronică, ulterior celulele dobândind leziuni genetice care conduc la apariția limfomului.

Originea este reprezentată de țesutul limfoid asociat mucoasei digestive, respiratorii și urogenitale, iar clasificarea se face în funcție de localizarea anatomică.

Peste jumătate dintre cazuri aparțin tractului gastrointestinal, cea mai frecventă formă fiind limfomul gastric MALT, frecvent asociat infecției cu *Helicobacter pylori.* [17,18] În stadiile incipiente poate răspunde la terapia cu antibiotice care vizează eradicarea acestei infecții.

Limfomul splenic asociază splenomegalie, astfel că splenectomia poate reprezenta o opțiune terapeutică pentru pacienții simptomatici[17,18].

Dacă este necesară chimioterapia, aceasta se bazează de obicei pe regimuri utilizate și în alte limfoame cu grad scăzut de malignitate, cum ar fi limfomul folicular. De asemenea, sunt utilizate radioterapia și rituximabul [17,18].

Limfoamele cu celule T prezintă mai degrabă limfadenopatie decât boală extraganglionară și sunt un grup eterogen de tumori care exprimă fenotip $CD4^+$. Între variantele de limfoame cu celule T se numără limfomul angioimunoblastic, micoza fungoidă, sindromul Sezary, limfomul limfoblastic cu celule T, limfomul cu celule T al adultului, limfomul T cu celule mari anaplazice.

Limfomul angioimunoblastic apare de obicei la pacienții vârstnici, cu limfadenopatie, hepatosplenomegalie, erupții cutanate și creșterea IgG serice. Tratamentul este chimioterapic clasic sau se folosesc alți agenți, precum talidomida sau ciclosporina.

Micoza fungoidă asociază prurit sever și leziuni asemănătoare celor psoriazice. Ulterior, sunt afectați ganglionii limfatici, splina, ficatul și măduva osoasă.

Sindromul Sezary asociază dermatită, eritrodermie, limfadenopatie generalizată și celule maligne T circulante. Celulele sunt de obicei CD4+ și au o cromatină nucleară pliată sau cerebriformă. Tratamentul inițial al acestor afecțiuni este prin iradiere locală, chimioterapie topică sau fotochimie cu psoralen și lumină ultravioletă (PUVA).

Chimioterapia (de exemplu, CHOP) poate fi necesară, dar este rareori eficientă pe termen lung.

Limfomul T cu celule mari anaplazice este frecvent la copii, prezintă fenotip CD30+ și asociază translocația t(2;5).

Limfomul mantalei – derivat din celulele centrului pregerminativ localizate în foliculii primari sau în regiunea mantalei foliculilor secundari. Prezintă un fenotip caracteristic CD19+ și CD5+. Asociază translocația t(11;14), mutație care conduce la dereglarea ciclului celular și implicit la o diviziune haotică, prin supraexpresia ciclinei D1. Prezentarea clinică este de obicei cu limfadenopatie și adesea există infiltrare medulară. Celulele maligne se pot regăsi în sângele periferic.

Regimurile actuale de tratament includ R–CHOP, combinații intensive (precum R-Hyper-DSVCI), citozină arabinozidă, rituximab și transplant autolog de celule stem, analogi purinici cu sau fără ciclofosfamidă și rituximab.

Beneficiile tratamentului cu bortezomidă și lenalidomidă se află în curs de cercetare. Prognosticul este

TABELUL 14. Stadializarea LNH

Stadiu	Caracteristici
I	Afectarea unui singur ganglion sau a unei singure structuri limfoide
II	Afectarea a doi sau mai mulți ganglioni de aceeași parte a diafragmului (mediastinul este considerat o singură localizare, ganglionii hilari bilaterali sunt considerați două localizări)
III	Afectarea ganglionilor sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului
IV	Afectarea ganglionilor sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului, cu determinare obligatorie extraganglionară (măduvă osoasă, ficat, plămân)

de obicei precar, cu supraviețuire generală de 4-6 ani, deși 15% din pacienți prezintă evoluție indolentă[19].

Limfomul Burkitt – apare în forme endemice sau sporadice. Formele endemice africane apar în regiunile cu expunere cronică la malarie și asociază totodată infecția cu virusul Epstein-Barr. Mutația genetică este reprezentată de traslocația t(8;14). Ca urmare, expresia genei *MYC* este dereglată, aceasta fiind exprimată în momente inadecvate ale ciclului celular.

Pacienții, adesea copii, prezintă limfadenopatie masivă în regiunea maxilară, răspunzând bine la chimioterapia inițială.

Formele sporadice pot apărea oriunde în lume, 20% dintre cazuri asociind infecție cu virusul Epstein-Barr. De asemenea, incidența este mai crescută la pacienții infectați cu HIV.

Imaginea histologică este distinctivă, cu un indice proliferativ foarte ridicat, de peste 95%. Prognosticul este excelent odată cu introducerea regimurilor de chimioterapie care includ doze mari de metotrexat, arabinozidă, citozină și ciclofosfamidă, de exemplu CODOX-M/IVAC (care include doxorubicină, ifosfamidă și etopozid). Chimioterapia intratecală este de asemenea, utilă[20].

Stadializarea este la fel ca și cea descrisă la limfoamele Hodgkin (Cotswold modificat după Ann Arbor) (Tabelul 14)[21].

Procedurile de stadializare includ de obicei radiografia toracică, examinarea CT și PET-CT. Biopsia medulară este efectuată pentru diagnosticare și stadializare.

Substadializare

E – boală extraganglionară localizată

A – absența semnelor sistemice

B – prezența simptomatologiei de tip B (febră, transpirații nocturne, pierdere ponderală semnificativă)

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se bazează mai ales pe diferențierea cauzelor de limfadenopatie, aceasta putând fi cauzată de infecții, boli imunologice, neoplasme, boli de depozitare a lipidelor sau alte afecțiuni de origine necunoscută.

Cele două mecanisme principale ale limfadenopatiei sunt hiperplazia, ca răspuns la un stimul imunologic sau infecțios, și infiltrarea de către celule canceroase sau macrofage încărcate cu lipide sau glicoproteine.

Principalele boli asociate cu limfadenopatia sunt următoarele[22]:

- Boli infecțioase (virale, bacteriene, fungice, chlamydiene, parazitare, rickettsiene);
- Boli imunologice (artrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, lupus eritematos sistemic, dermatomiozită, sindrom Sjögren, boala serului, hipersensibilitate la medicamente, limfadenopatie angioimunoblastică, ciroză biliară primitivă, boală grefă contra gazdă);
- Boli maligne (hematologice – limfom Hodgkin și non-Hodgkin, leucemie limfocitară acută și cronică, leucemia cu celule păroase, histiocitoza malignă, amiloidoza și metastatice din numeroase localizări primare);
- Boli de depozitare a lipidelor (Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier);
- Boli endocrine (hipertiroidism);
- Alte afecțiuni (boala Castleman – hiperplazia ganglionului limfatic gigantic, sarcoidoza, limfadenită dermatopatică, granulomatoza limfomatoidă, histiocitoza X, boala Kawasaki).

Localizarea adenopatiei, mărimea, textura ganglionului și prezența sensibilității sunt importante în diagnosticul diferențial. Adenopatia generalizată (trei sau mai multe regiuni anatomice) implică prezența unei infecții sistemice sau a unui limfom. Ganglionii limfatici cu dimensiuni peste 4 cm ar trebui biopsiați imediat. Cei cu consistență dură, fixați de țesutul moale înconjurător, sunt de obicei un semn al carcinomului metastatic. Ganglionii limfatici sensibili sunt de obicei benigni.

Tratament

Tratamentul nu este necesar pentru pacienții asimptomatici, dar trebuie început dacă există organomegalie semnificativă, anemie, trombocitopenie, neuropatie, amiloidoză sau hiperviscozitate sangvină.

Rituximab, un anticorp monoclonal umanizat la CD20, se utilizează în general în combinație cu ciclofosfamidă, fludarabină sau alți analogi purinici, bendamustină sau bortezomib (omis dacă există hiperviscozitate). Chimioterapia combinată poate fi necesară în stadii mai înaintate de boală.

Transplantul autolog sau alogen de celule stem este luat în considerare în cazurile de boală avansată. Administrarea de eritropoietină sau transfuziile sangvine regulate pot fi necesare în cazurile cu anemie cronică.

Sindromul de hiperviscozitate acută este tratat cu plasmafereză repetată.

Limfomul folicular – doar 15% dintre pacienți au boală localizată, majoritatea pretându-se pentru radioterapie.

Cu toate că multe forme de tratament induc regresia tumorii la pacienții aflați în stadii avansate de boală, nu este clar faptul că tratamentul, oricare ar fi el, modifică evoluția naturală a bolii. Orice abordare este considerată adecvată: niciun tratament, agent alchilant unic, analogi nucleozidici (fludarabină, cladribină), chimioterapie combinată, radioterapie, agenți biologici (interferon alfa, rituximab – anti-CD20).

Mai mult de 90% dintre pacienți răspund la tratament. Durata medie a remisiunii la pacienții tratați cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (cura CHOP) + rituximab depășește 6 ani. Remisiunea pare să dureze mai mult în cazul tratamentului chimioterapic asociat cu rituximab.

Limfoamele agresive localizate se tratează de obicei cu 4 cicluri de chimioterapie combinată CHOP + radioterapia câmpului implicat. Aproximativ 85% dintre acești pacienți se vindecă[23]. Combinația CHOP + rituximab pare să fie mai eficientă decât CHOP + radioterapie[23].

Pentru stadiul avansat al bolii, tratamentul de elecție constă în 6 cicluri de CHOP + rituximab. Rezultatul este influențat de tumoră (stadiul și numărul localizărilor extranodale, nivelul seric al LDH) și de rezerva fiziologică (vârstă și status de performanță).

Asocierea CHOP + rituximab vindecă aproximativ două treimi dintre pacienți. Aproximativ 30-45% dintre pacienții care nu s-au vindecat în urma combinației standard de chimioterapice inițiale pot fi salvați cu terapii cu doze înalte și transplant de celule stem autologe[23].

Sunt necesare abordări specializate pentru limfoamele care implică anumite localizări (sistemul nervos central, stomac) sau în unele circumstanțe clinice complicate (SIDA). Limfoamele care apar la pacienții cu imunodepresie de cauză iatrogenă pot regresa când medicația imunosupresivă este sistată.

TABELUL 15. Schema de tratament R-CVP

Rituximab	Ziua 1	375 mg/m^2 i.v.
Ciclofosfamidă	Ziua 1	750 mg/m^2 i.v.
Vincristină	Ziua 1	1,4 mg/m^2 i.v., maximum 2 mg/zi
Prednison	Zilele 1-5	40 mg/m^2 p.o.

(repetă în ziua 22, maximum 8 cicluri)

TABELUL 16. Schema de tratament R-CHOP

Rituximab	Ziua 1	375 mg/m^2 i.v.
Ciclofosfamidă	Ziua 1	750 mg/m^2 i.v.
Doxorubicină	Ziua 1	50 mg/m^2 i.v.
Vincristină	Ziua 1	1,4 mg/m^2 i.v., maximum 2 mg/zi
Prednison	Zilele 1-5	100 mg/m^2 p.o.

(repetă în ziua 22, în cazul remisiunii complete după 4, maximum 6 cicluri. În celelalte situații – 8 cicluri)

TABELUL 17. Schema de tratament R-MCP

Rituximab	Ziua 1	375 mg/m^2 i.v.
Mitoxantrom	Zilele 3 și 4	8 mg/m^2 i.v.
Clorambucil	Zilele 3-7	3×3 mg /m^2/zi p.o.
Prednison	Zilele 3-7	25 mg/m^2 p.o.

(repetă în ziua 29, maximum 8 cicluri)

TABELUL 18. Schema de tratament R-FCM

Rituximab	Ziua 0	375 mg/m^2 i.v.
Fludarabină	Zilele 1-3	25 mg/m^2 i.v.
Ciclofosfamidă	Zilele 1-3	200 mg/m^2 i.v.
Mitoxantron	Ziua 1	8 mg/m^2 i.v.

(repetă în ziua 29, maximum 4 cicluri)

TABELUL 19. Schema de tratament R-B

Rituximab	Ziua 1	375 mg/m^2 i.v.
Bendamustină	Zilele 2 și 3	90 mg/m^2 i.v.

(repetă în ziua 29, 4-6 cicluri. În plus, administrează rituximab 375 mg/m^2 i.v. o săptămână anterior primului ciclu și 4 săptămâni după ultimul ciclu)

TABELUL 20. Schema de tratament R – întreținere (la obținerea remisiunii complete sau parțiale după recidivă)

Rituximab	Ziua 1	375 mg/m^2 i.v.

(repetă la 3 luni, până apare recidiva sau maximum 2 ani)

Limfoamele care apar după un transplant alogen de măduvă hematopoietică pot regresa dacă se perfuzează leucocite de la un donator.

Pacienții care prezintă limfom agresiv, cu evoluție rapidă, pot prezenta sindromul lizei tumorale în timpul tratamentului. Măsurile profilactice, precum hidratarea, alcalinizarea urinei, alopurinolul, pot salva viața pacientului.

TABELUL 21. Criteriile de remisiune a LNH

Remisiune completă	Dispariția completă a tuturor semnelor clinice și radiologice de boală Dispariția tuturor simptomelor legate de boală prezente anterior Normalizarea anomaliilor biochimice (LDH) Biopsie osoasă reprezentativă negativă, recoltată din același loc de unde anterior s-a obținut o probă pozitivă Ganglionii limfatici cu diametrul maxim pe CT mai mare de 1,5 cm afectați inițial trebuie să fi regresat la dimensiuni ≤1,5 cm, iar cei de 1,1-1,5 cm la ≤1 cm Splină nepalpabilă
Remisiune parțială	Șase ganglioni dominanți prezintă suma celor mai mari diametre diminuată cu cel puțin 50% Nu s-au înregistrat creșteri în dimensiuni în cazul altor ganglioni, splinei sau ficatului Nu sunt afectate noi zone
Boală stabilă	O remisiune mai redusă decât cea parțială, dar fără progresie
Boală progresivă (după remisiune parțială sau boală stabilă)	Majorare cu 50% sau mai mult a sumei celor mai mari diametre ganglionare *sau* Apariția unui nou focar în timpul ori la terminarea tratamentului
Recidivă (după remisiune completă)	Apariția unui nou focar *sau* Creștere cu peste 50% a unui ganglion limfatic anterior afectat *sau* Creștere cu peste 50 % a sumei celor mai mari diametre ganglionare

Așadar, în cazul stadiilor localizate I și II (după Ann Arbor) se recomandă cât mai rapid posibil inițierea radioterapiei cu intenție curativă (localizată sau extinsă, 30-40 Gy). În stadiile avansate III și IV se recomandă terapie paliativă. Indicația terapeutică se stabilește pe baza simptomelor clinice și/sau a complicațiilor.

Terapia standard actuală este reprezentată de asocierea rituximab plus chimioterapie (imuno-chimioterapie). În cazul recidivei, se va repeta examenul histopatologic (pentru eventuala recunoaștere a transformării ulterioare în limfom agresiv).

Schemele de terapie utilizate sunt prezentate in Tabelele 15-20[23].

Tabelul 21 expune criteriile de remisiune a LNH[23].

Evoluție. Complicații

Evoluția este eterogenă. Limfoamele cu grad scăzut de malignitate au o evoluție lentă, indolentă, însă de cele mai multe ori sunt forme generalizate la momentul diagnosticării și sunt curabile numai în mod excepțional. Dacă sunt diagnosticate în stadiul I, radioterapia poate reprezenta soluția de curabilitate.

Limfoamele de mare malignitate au evoluție rapidă, se generalizează precoce, sunt însoțite frecvent de simptomatologie de tip B, fiind însă potențial curabile chiar în stadii avansate.

Complicațiile bolii sunt următoarele[24]:

- Imunodepresie – risc crescut de infecții (mai ales în perioada post-cură citostatică, din cauza leucopeniei induse de aceasta). Se observă o frecvență crescută a pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*.
- Complicații legate de evoluția bolii: adenopatiile voluminoase pot determina fenomene de compresiune (mediastinală, sindrom icteric, compresiune portală cu ascită, edeme limfatice ale membrelor inferioare, sindrom nefrotic prin compresiunea venelor renale).
- Infertilitate – temporară sau permanentă (ca efect secundar al tratamentului radio- și chimioterapic).
- Dezvoltarea unor cancere secundare.
- Afectare cardiacă, hepatică, pulmonară, renală, tiroidiană (cu afectarea funcției acestor organe).
- Complicații autoimune: anemie hemolitică autoimună, trombocitopenii autoimune.
- Complicații neurologice – afectarea oricărei părți a sistemului nervos prin metastaze sau invazie directă, afectare paraneoplazică sau ca o consecință a neurotoxicității generate de tratament.
- Depresie.

TABELUL 22. Scorul de prognostic internațional pentru limfoamele cu grad înalt de malignitate

	Prognostic bun	Prognostic precar
Vârsta	<60 de ani	>60 de ani
Statusul de performanță	0 sau 1	>2
Stadiul bolii	I sau II	III sau IV
Numărul de localizări extra-ganglionare	0 sau 1	>2
Valoarea serică a LDH	Normală	Crescută

Prognosticul și monitorizarea bolii

Pe lângă diagnosticul histologic definitiv al unui ganglion complet excizat și stadializarea după Ann Arbor, un rol important în strategia terapeutică îl joacă gradul de malignitate și scorul de prognostic.

Aprecierea prognosticului se realizează prin scorul de prognostic internațional pentru limfoamele cu grad înalt de malignitate (Tabelul 22)[25].

Fiecărui criteriu de mai sus îi este atribuit un punct, iar suma va avea o valoare între 0 și 5.

Astfel, se identifică următoarele grupe de risc:

- Risc scăzut: 0-1
- Risc intermediar scăzut: 2
- Risc intermediar crescut: 3
- Risc înalt: 4-5

Aceste patru grupuri prezintă rate de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 73%, 51%, 43%, respectiv 26%[25]. Acest sistem s-a dovedit a fi semnificativ mai precis decât clasificarea Ann Arbor în prezicerea supraviețuirii pe termen lung.

Statusul de performanță al indicelui internațional de prognostic a fost clasificat astfel[24-25]:

- 0 – pacientul nu a avut simptome;
- 1 – pacientul a prezentat simptome în ambulatoriu;
- 2 – pacient imobilizat la pat mai puțin de jumătate din zi;
- 3 – pacient imobilizat la pat jumătate din zi sau mai mult;
- 4 – pacient imobilizat cronic la pat și care a necesitat asistență pentru activitățile curente, zilnice.

În ceea ce privește monitorizarea bolii, pe lângă investigațiile uzuale (hemogramă, VSH, glicemie, probe hepatice, probe renale, LDH, radiografie pulmonară, ecografie abdominală, examinare CT), numeroase studii au demonstrat că PET-CT efectuată după 1-4 cicluri de polichimioterapie poate prezice rezultatul terapeutic. Așadar, PET-CT ce utilizează fluoro-dezoxiglucoză constituie o importantă investigație pentru stadializarea și evaluarea răspunsului limfoamelor la tratament, având capacitatea de a distinge între tumora viabilă și necroza/fibroza în masa reziduală, adesea prezente după tratament.[26-28]

DE REȚINUT

- LNH reprezintă un grup de tumori limfoide clonale, 85% cu origine celulară B și 15% derivate din celulele T și NK.
- Aspectele clinice și evoluția naturală sunt mult mai variabile comparativ cu cele ale limfomului Hodgkin, de la forme indolente până la subtipuri rapid progresive, ce necesită tratament instituit urgent.
- În practica clinică, limfoamele se împart în două categorii: cu grad scăzut de malignitate și cu grad înalt de malignitate. Formele indolente sunt de obicei lent progresive, răspund bine la chimioterapie, dar sunt dificil de vindecat. Cele agresive necesită tratament urgent instituit, dar sunt mai des curabile.
- Investigațiile paraclinice se axează pe biopsia ganglionară, analize de sânge și explorări radiologice. Imunohistochimia și analiza genetică sunt utile în multe cazuri.
- Stadializarea clinică este similară celei pentru limfoamele Hodgkin.
- Cele mai comune subtipuri de boală sunt următoarele:
  - Limfomul difuz cu celule B mari (cea mai comună formă de boală, cu caracteristici de leucemie acută, necesită tratament urgent, majoritatea cazurilor fiind vindecabile);
  - Limfomul folicular [asociat cu translocația t(14;18), în urma tratamentului se poate obține remisiunea bolii, dar opțiunea curativă este reprezentată de transplantul alogen cu cele stem];
  - Limfoamele MALT (limfoame extraganglionare de zonă marginală, au origine în țesutul limfoid asociat mucoasei digestive, respiratorii, urogenitale, ca urmare a procesului cronic de stimulare antigenică);
  - Limfomul cu limfocite mici (echivalentul leucemiei limfocitare cronice);
  - Limfoamele T (sunt mai puțin frecvente și includ micoza fungoidă/sindromul Sezary, limfoamele cu celule T periferice, limfoamele T cu celule mari anaplazice);
  - Limfomul Burkitt (subtip intens proliferativ ce se pretează pentru tratamentul chimioterapic agresiv. Este asociat infecției cu virusul Epstein-Barr);
  - Limfomul limfo-plasmocitoid [produce o paraproteină IgM, fiind cunoscut și sub numele de macroglobulinemia Waldenström, asociind de cele mai multe ori anemie și hipervîscozitate sangvină);
  - Limfomul zonei de manta (asociază translocația t(11;14), mutație care conduce la dereglarea ciclului celular și implicit la o diviziune haotică prin supraexpresia ciclinei D1. Se consideră limfom de grad intermediar].
- Tratamentul LNH se bazează pe o varietate de regimuri chimioterapice. Anticorpii anti-CD20 sunt utilizați în majoritatea cazurilor de limfoame cu celule B, îmbunătățind semnificativ rezultatele.

Bibliografie

1. Mafra A, Laversanne M, Gospodarowicz M, et al. Global patterns of non-Hodgkin lymphoma in 2020. *Int J Cancer.* 2022;151(9):1474-1481.
2. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Oncogene.*2004;23:6524–34
3. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel).* 2021;9(1):5.
4. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma- a review. *Acta Oncol.* 2006;45:258–71
5. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential Haematology*, 6th ed., 2011. ISBN 978-1-4051-9890-5.
6. Zhang Y, Dai Y, Zheng T, et al. Risk factors of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Med Diagn.* 2011;5(6):539-550.
7. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma. https://medilib.ir/uptodate/show/4695
8. Singh R, Shaik S, Negi BS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: a review. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(4):1834-1840.
9. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, et al. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ.* 2018;362:k3204.
10. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140(11):1229–1253.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–2390.
12. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617-629.
13. Kesavan M, Eyre TA, Collins GP. Front-line treatment of high-grade B cell non-Hodgkin lymphoma. *CurrHematolMalig Rep.* 2019;14:207–18
14. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. 2023.StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/
15. Feugier P, Filliatre-Clement L. Recent advances in the first-line treatment of follicular non-Hodgkin lymphoma. *F1000 Res.* 2019;8:1–7.
16. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2003;63(8):803-43.
17. Cohen SM, Petryk M, Varma M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist.* 2006;11:1100–17.
18. Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-zone lymphomas- review. *N Engl J Med.* 2022;386(6):569-581.
19. Harris TJ, Brooks H, Williams ME. Mantle cell lymphoma: An overview of diagnostic and therapeutic advances. *Community Oncol.* 2008;5:465–72.
20. Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging.* 2019;10(1):56.
21. Cheng J, Bell D, Sharma R, et al. Ann Arbor staging system. Reference article, Radiopaedia.org, 2023.
22. Heidi L, Gaddey MD, Riegel AM. Unexplained lymphadenopaty: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2016;94(11):896-903.
23. Imohl M, Schmidmaier R. Compendiu de hematologie. FarmaMedia, 2014
24. Mei M, Wang Y, Song W, et al. Primary causes of death in patients with non-Hodgkin lymphoma: a retrospective cohort study. *Cancer Management and Research.* 2020;12:3155-3162.
25. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617-629.
26. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al.Predictive value of positron emission tomography performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2006; 91(4):475-481.
27. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107(1):52-59.
28. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's diseaseand non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 2002;112(4):262-268.

Capitolul 54
Sindroamele hemoragipare

Introducere

Sindroamele hemoragipare reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate de sângerări excesive sau spontane, cu localizări diverse. Aceste sindroame pot avea multiple cauze și pot fi clasificate în funcție de factorii implicați în procesul de coagulare a sângelui sau de localizarea sângerării.

Sindroamele hemoragipare ereditare sunt:

a. Hemofilia – este o boală genetică ce se caracterizează prin deficiența unuia dintre factorii de coagulare implicați în procesul de coagulare a sângelui. Hemofilia A este cauzată de deficiența factorului de coagulare VIII, în timp ce hemofilia B este cauzată de deficiența factorului de coagulare IX.
b. Boala von Willebrand – este o boală genetică ce se caracterizează prin deficiența sau disfuncția factorului de coagulare von Willebrand. Acest factor este implicat în aderarea plachetelor la locul sângerării și în stabilizarea factorului de coagulare VIII.

Sindroamele hemoragipare dobândite sunt împărțite în sindroame purpurice (a, b) și sindroame hemofilice (c, d).

a. Sindroame hemoragice vasogene: sunt cauzate de leziuni ale pereților vasculari care au drept consecință fragilitatea sau permeabilitatea vasculară crescute.
b. Sindroame hemoragipare trombocitare sau trombocitogene: produse prin reducerea numărului de trombocite (trombocitopenie) sau modificări ale funcției trombocitelor (trombocitopatii). Cuprind purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) și purpura trombotică trombocitopenică (PTT)/sindromul hemolitic-uremic (SHU).
c. Coagulopatia de consum – este o afecțiune caracterizată de consumul excesiv și rapid al factorilor de coagulare, în urma unei coagulopatii de coagulare intravasculară diseminată (CID). Are ca mecanism fiziopatologic tulburări ale fibrinolizei primare și/sau secundare, cu formarea de cheaguri în vasele mici, manifestările constând în hemoragii ale mucoaselor, viscerelor și altor țesuturi.
d. Sindroame hemoragipare prin tulburări de coagulare.

PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ

Mihaela Mocan

Definiție

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) și sindromul hemolitic-uremic (SHU) sunt microangiopatii trombotice primare (MAT) aparținând bolilor hematologice rare, caracterizate de anemie hemolitică microangiopatică (AHMA) și trombocitopenie, cu afectare neurologică și renală caracteristică.

MAT este un termen general de sindrom, care include leziuni histopatologice specifice (boala ocluzivă micro- și macrovasculară, cu formare de trombusuri intraluminale) și tablou clinic de AHMA asociată cu trombocitopenie[1].

PTT este caracterizată de AHMA cu trombocitopenie severă și ischemie de organ variabilă, cu manifestări clinice neurologice, cardiace sau renale. Diagnosticul este confirmat de deficitul sever (<10%) al activității ADAMTS13. ADAMTS13 este o protează care clivează factorul von Willebrand (FvW), o disintegrină și metaloproteinază cu repetare a trombospondinei tip 1, membrul 13. Deficitul de ADAMTS13 poate fi congenital (sindromul Upshaw-Schulman sau PTT ereditară) ori dobândit (PTT mediată imun – PTTi). PTTi este idiopatică, atunci când nu se identifică o cauză clară, și secundară, dacă agentul etiologic este identificabil[2,3].

Date epidemiologice

PTTi este mai frecventă la vârsta adultă, reprezentând 90% din cazurile de PTT. Incidența anuală este de 1,5-6 cazuri/1 milion de locuitori/an[4]. Primul episod acut de PTT apare de obicei la adulți, cu o etiologie predominant autoimună anti-ADAMTS13. În cazuri rare, PTT începe încă din copilărie, cu forme ereditare frecvente. PTT este de aproximativ două ori mai frecventă la femei, iar evoluția sa este caracterizată de o tendință la recidivă[4].

Etiopatogenie

O deficiență funcțională severă a ADAMTS13 cauzează acumularea de multimeri ultramari de FvW hiperadezivi în sânge, conducând la formarea de microtrombusuri bogate în trombocite în arteriolele mici.

Deficiența severă de ADAMTS13 este de natură genetică în 2% din toate cazurile și se produce prin mutații bialelice moștenite recesiv ale genei *ADAMTS13* (pacienții sunt fie homozigoți, fie heterozigoți), care determină PTT congenitală sau sindromul Upshaw-Schulman[5]. Sunt raportate aproximativ 150 de mutații distincte ale genei *ADAMTS13* în întreaga lume, cu o mică suprapunere între continente. Caracterizarea proteinelor mutate recombinate ADAMTS13 a demonstrat că mutațiile genei *ADAMTS13* sunt în mare măsură responsabile de defectele cantitative ale ADAMTS13[5].

Deficiența severă de ADAMTS13 este singurul factor cauzal identificat până în prezent pentru PTT. Deși este necesară pentru declanșarea PTT, deficiența de activitate a enzimei nu este suficientă pentru a induce sindromul clinic. Cu toate acestea, unele caracteristici clinice și de laborator care se corelează cu deficiența de ADAMTS13 pot fi considerate factori de risc pentru PTT dobândită (de exemplu, sexul feminin, etnia neagră, HLA-DRB111 și obezitatea), în timp ce HLA-DRB104 are un efect protector. În plus, condițiile fiziopatologice care cresc nivelurile plasmatice de FvW reprezintă factori declanșatori ai episoadelor acute de PTT[2].

În majoritatea cazurilor, mecanismul care stă la baza deficienței severe de ADAMTS13 este dobândit prin autoanticorpi îndreptați împotriva ADAMTS13, așa cum a fost demonstrat prin prezența de IgG anti-ADAMTS13 la aproximativ 75% din cazurile de PTT, în timpul fazei acute. Acești anticorpi anti-ADAMTS13 inhibă, de obicei, activitatea proteolitică a ADAMTS13 față de FvW și s-au raportat cantități semnificative de complexe imune specifice ADAMTS13 circulante în formele dobândite de PTT. Ambele mecanisme contribuie la deficiența severă de ADAMTS13[3].

De asemenea, autoanticorpii îndreptați împotriva ADAMTS13 sunt policlonali, având ca epitopi domeniul *Cystein-rich/spacer* al ADAMTS13. IgM și IgA anti-ADAMTS13, asociate sistematic cu IgG anti-ADAMTS13 au fost raportate rareori în PTT acută. De asemenea, IgG anti-ADAMTS13 este posibil să nu fie detectabilă la aproximativ 20-25% din cazurile de PTT acută, ridicând ipoteza că deficiența severă de ADAMTS13 poate fi cauzată de mecanisme diferite, încă neclare[6]. Există mai multe ipoteze privind cauzele deficienței severe de ADAMTS13 în aceste cazuri:

- Lipsa sensibilității testelor pentru IgG anti-ADAMTS13 în detectarea IgG reținute în cadrul complexelor imune, implicarea altor izotipuri de anticorpi;
- Scăderea sintezei/secreției hepatice de ADAMTS13 (în insuficiența hepatică acută);
- Degradarea ADAMTS13 de către enzime, precum calpainele, elastazele, trombina sau plasmina, în stările septice;
- Inhibiția catalitică a ADAMTS13 de către hemoglobina liberă sau interleukine[6].

Tabloul clinic

Simptomele și semnele nespecifice sunt secundare trombocitopeniei severe și AHMA: sângerare cutanată și mucoasă, slăbiciune și dispnee.

Manifestările legate specific de microtrombusurile răspândite ale PTT, precum ischemia/infarctul sistemic, constau în[7]:

- Afectarea cerebrală – aproximativ 60% dintre pacienți prezintă simptome neurologice la prezentare, cu o gamă largă, de la cefalee și confuzie la accident vascular cerebral, comă și convulsii[7];
- Afectarea cardiacă – de asemenea frecventă, la aproximativ 25% din pacienți, variind de la anomalii electrocardiografice izolate până la infarct miocardic[7];
- Ischemia mezenterică (aproximativ 35%) cauzează dureri abdominale și uneori diaree;
- Manifestările renale constau în principal din proteinurie/hematurie izolată; insuficiența renală acută este neobișnuită în PTT, cu nivelul seric al creatininei de obicei sub 2 mg/dl la prezentare. Cu toate acestea, insuficiența renală acută nu poate exclude diagnosticul de PTT, deoarece unele studii care implică pacienți cu PTT severă (cu activitate ADAMTS13 confirmată de 10%) au raportat 10-27% insuficiență renală acută[7].

Unii pacienți pot prezenta semne suplimentare legate de o altă afecțiune clinică, preexistentă sau concomitentă cu apariția PTT. Aceste PTT „non-idiopatice" reprezintă aproximativ 50% din toate cazurile de PTT[7]. Cele mai frecvente afecțiuni clinice asociate cu PTT sunt infecțiile bacteriene și bolile autoimune (în

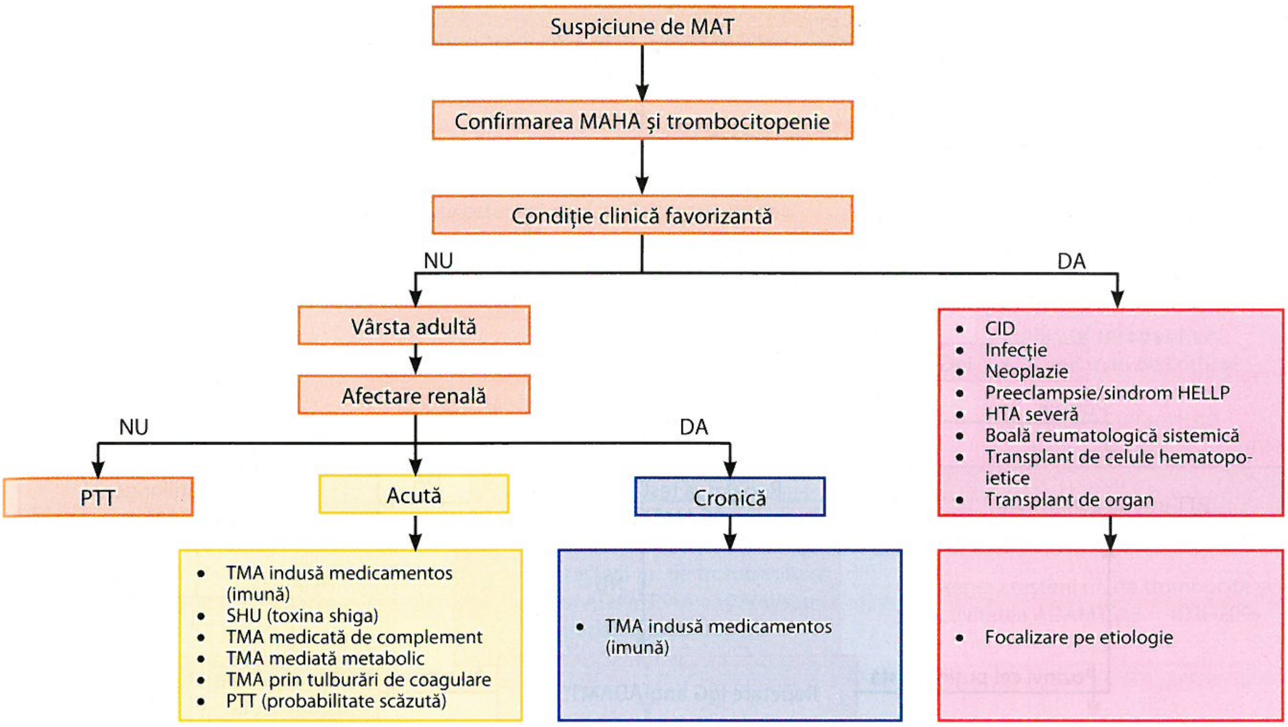

Suspiciune de MAT
Confirmarea MAHA și trombocitopenie
Condiție clinică favorizantă
NU
DA
Vârsta adultă
Afectare renală
NU
DA
PTT
Acută
Cronică
• CID
• Infecție
• Neoplazie
• Preeclampsie/sindrom HELLP
• HTA severă
• Boală reumatologică sistemică
• Transplant de celule hematopoietice
• Transplant de organ
• TMA indusă medicamentos (imună)
• SHU (toxina shiga)
• TMA medicată de complement
• TMA mediată metabolic
• TMA prin tulburări de coagulare
• PTT (probabilitate scăzută)
• TMA indusă medicamentos (imună)
• Focalizare pe etiologie

FIGURA 1. Algoritmul de evaluare și diagnostic clinic și biologic al PTT. (Adaptat după George et al.[9])

principal lupusul eritematos sistemic, dar și sindromul antifosfolipidic, sindromul Gougerot-Sjögren), sarcina, medicamentele (mitomicină C, ciclosporină, chinină, clopidogrel, ticlopidină), infecția cu HIV, pancreatita, cancerul și transplantul de organe, unele dintre ele fiind probabil implicate în mecanismul declanșator al episodului de PTT. În schimb, aproximativ 50% dintre cazurile de PTT au o prezentare idiopatică (fără afecțiuni clinice asociate)[7].

Investigații paraclinice

Modificările de laborator aproape constante ale PTT rămân trombocitopenia severă (de obicei, sub 30 000/mm^3) și AHMA, caracterizată de schizocite în frotiu, un număr mare de reticulocite (>2,5%), o concentrație nedetectabilă de haptoglobină serică și un nivel crescut de lactat dehidrogenază (LDH), ca marker al deteriorării țesuturilor. Prezența schizocitelor în frotiu (celule de tip coif, celule mici, triunghiulare sau semilunare cu absența palorii centrale) este caracteristica morfologică distinctivă a bolii. Cu excepția unei patologii autoimune asociate (de exemplu lupusul eritematos sistemic), testul Coombs pentru eritrocite este negativ. Parametrii standard de coagulare sunt de obicei normali. Testarea funcției renale poate arăta proteinurie, hematurie și, uneori, niveluri crescute de uree și creatinină plasmatică. Un nivel crescut al troponinei cardiace (≥0,1 mg/l) este prezent în până la 60% din cazuri, majoritatea dintre acești pacienți neavând afectare cardiacă clinică. Modificările electrocardiografice, în principal tulburările de repolarizare, sunt prezente în 10% din cazuri[6].

Deoarece aceste investigații standard nu sunt specifice pentru PTT și pot fi prezente în diverse diagnostice diferențiale pentru PTT, ele trebuie completate prin analiza ADAMTS13, markerul unic sensibil și specific ale PTT. Cercetarea activității ADAMTS13 este primul test efectuat. Dacă activitatea ADAMTS13 este mai mică de 10%, diagnosticul de PTT este confirmat. De obicei, valorile sunt exprimate ca procent din activitatea ADAMTS13 din plasmă normală amestecată, definită ca 100% și ideal calibrate, în raport cu noul standard internațional al OMS pentru ADAMTS13 din plasmă[2].

Investigațiile ulterioare au drept scop documentarea mecanismului deficienței severe de ADAMTS13: teste pentru autoanticorpii ADAMTS13, căutarea unui inhibitor al ADAMTS13 și, de asemenea, în cazuri selectate, secvențierea genei ADAMTS13[8].

Metodele de referință pentru activitatea ADAMTS13 rămân metodele manuale realizate în laborator, care sunt limitate la laboratoarele specializate (de obicei unu-două laboratoare pe țară la nivel mondial centralizând biologia ADAMTS13 și colaborând cu centrele clinice implicate în gestionarea pacienților cu MAT). Implementarea unui test rapid pentru activitatea ADAMTS13, care oferă un diagnostic precis într-un timp scurt, ar fi utilă pentru a evita PTT ereditară la pacienții care nu au PTT. Au fost dezvoltate recent teste rapide ELISA pentru activitatea ADAMTS13, care pot fi gestionate în laboratoare locale, dar nu au acuratețea și fiabilitatea metodelor de referință[3].

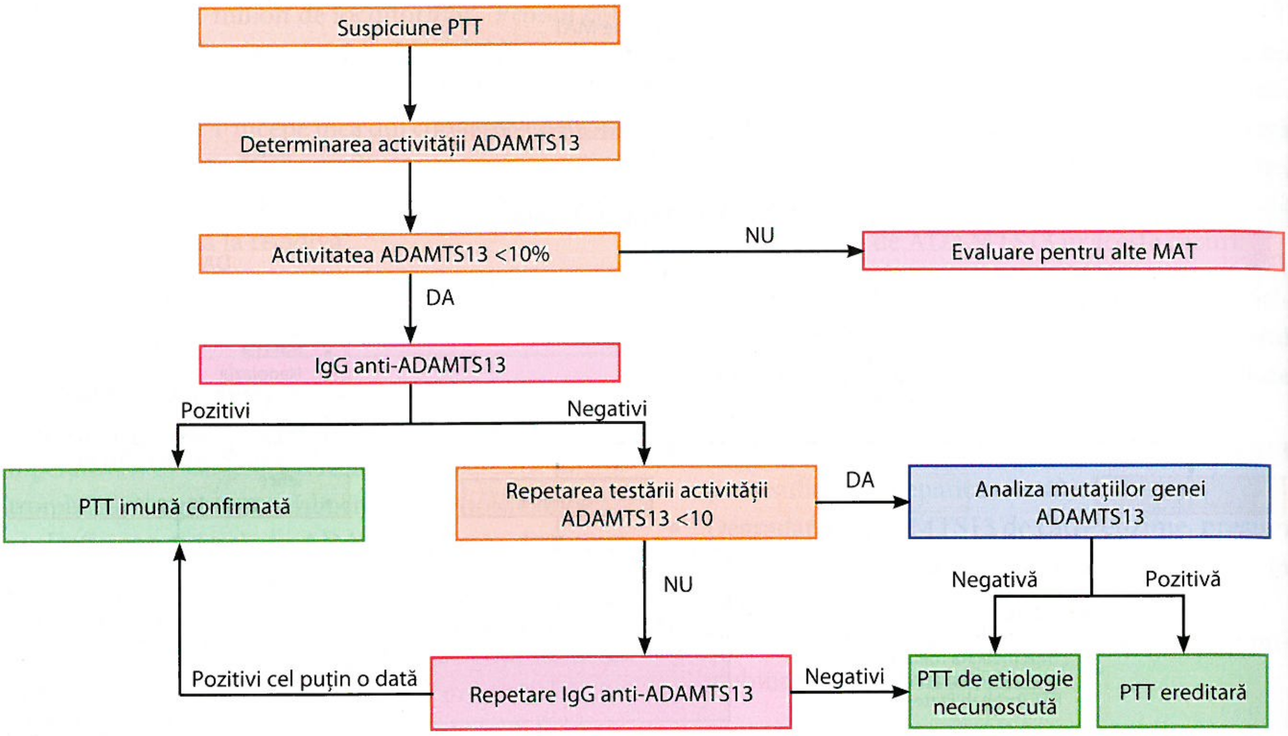

Suspiciune PTT
Determinarea activității ADAMTS13
Activitatea ADAMTS13 <10%
NU
Evaluare pentru alte MAT
DA
IgG anti-ADAMTS13
Pozitivi
Negativi
PTT imună confirmată
Repetarea testării activității ADAMTS13 <10
DA
Analiza mutațiilor genei ADAMTS13
NU
Negativă
Pozitivă
Pozitivi cel puțin o dată
Repetare IgG anti-ADAMTS13
Negativi
PTT de etiologie necunoscută
PTT ereditară

FIGURA 2. Algoritmul de evaluare și diagnostic a PTT, bazat pe determinarea ADAMSTS13. (Adaptat după Joly et al[3,6])

Diagnosticul pozitiv

În prezent, pentada clinică inițială ***febră, trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, simptome neurologice și insuficiență renală,*** care era folosită pentru a defini PTT, pare învechită, deoarece se regăsește la mai puțin de 10% din pacienții cu PTT acută. În caz de suspiciune de MAT se recomandă evaluarea clinică pentru orientarea diagnostică și confirmarea prin probe de laborator a prezenței MAHA și a trombocitopeniei (Fig. 1).

Există scoruri care estimează probabilitatea clinică de PTT și permit stratificarea riscului de deficiență a ADAMTS13. Scorul PLASMIC este utilizat pentru a estima probabilitatea unei deficiențe severe a ADAMTS13 la adulții cu suspiciune de PTT. Pentru a calcula scorul PLASMIC, se iau în considerare anumiți indicatori clinici și de laborator. În Tabelul 1 sunt detaliate variabilele scorului PLASMIC și modul de calcul al acestuia[10].

Activitatea ADAMTS13 este testul de screening principal pentru diagnosticul PTT. În momentul investigării MAT, primul pas este măsurarea activității ADAMTS13. Dacă activitatea ADAMTS13 este mai mică de 10%, confirmă suspiciunea clinică de PTT, indicând o deficiență severă a ADAMTS13. Pentru a confirma mecanismul deficienței severe a ADAMTS13, se efectuează detectarea anticorpilor IgG anti-ADAMTS13 ca test secundar. Prezența acestor anticorpi indică o formă de PTTi dobândită. În cazuri selectate, se poate efectua secvențierea genei *ADAMTS13* ca test terțiar. Aceasta se face pentru identificarea mutațiilor genetice asociate cu PTT ereditară (sindromul Upshaw-Schulman). Monitorizarea activității ADAMTS13 în timp este crucială pentru înțelegerea mecanismului deficienței ADAMTS13. Oferă informații valoroase pentru diferențierea între PTT autoimună dobândită, PTT dobândită cu mecanism necunoscut (fără legătură cu autoanticorpi) și PTT ereditară (sindromul Upshaw-Schulman). Cu toate investigațiile amănunțite, ar putea exista cazuri rare de PTT în care cauza exactă rămâne necunoscută[3,6]. Acești pași de diagnostic sunt sintetizați în Fig. 2.

TABELUL 1. Variabilele și modul de calcul al scorului PLASMIC[10]

Numărul de trombocite <30 000/mm^3	2 puncte
Procentajul de reticulocite >2,5%	1 punct
Haptoglobina nedetectabilă	1 punct
Bilirubina indirectă >2 mg/dl	1 punct
Nu există cancer activ în anul precedent	1 punct
Nu există antecedente de transplant de organ solid sau de celule stem hematopoietice	1 punct
Volumul corpuscular mediu (VCM) <90 fl	1 punct
Raportul internațional normalizat (INR) <1,5	1 punct
Creatinina <2 mg/dl	1 punct

Mod de calcul:
Scorul = 0-4 puncte: Risc scăzut de deficiență severă a ADAMTS13.
Scorul = 5 puncte: Risc intermediar de deficiență severă a ADAMTS13.
Scorul = peste 6 puncte: Risc crescut de deficiență severă a ADAMTS13.

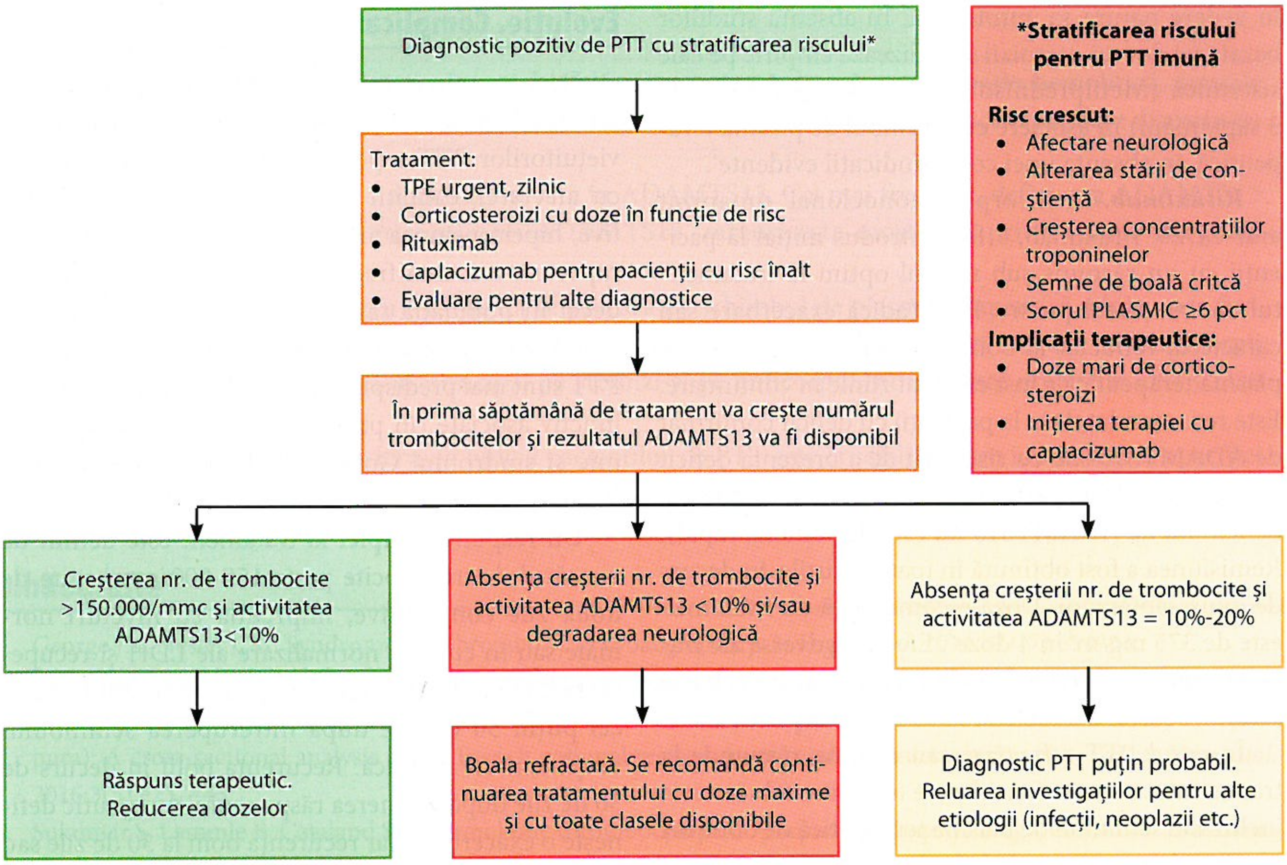

Diagnostic pozitiv de PTT cu stratificarea riscului*
Tratament:
TPE urgent, zilnic
Corticosteroizi cu doze în funcție de risc
Rituximab
Caplacizumab pentru pacienții cu risc înalt
Evaluare pentru alte diagnostice
În prima săptămână de tratament va crește numărul trombocitelor și rezultatul ADAMTS13 va fi disponibil
*Stratificarea riscului pentru PTT imună
Risc crescut:
Afectare neurologică
Alterarea stării de conștiență
Creșterea concentrațiilor troponinelor
Semne de boală critcă
Scorul PLASMIC ≥6 pct
Implicații terapeutice:
Doze mari de corticosteroizi
Inițierea terapiei cu caplacizumab
Creșterea nr. de trombocite >150.000/mmc și activitatea ADAMTS13<10%
Absența creșterii nr. de trombocite și activitatea ADAMTS13 <10% și/sau degradarea neurologică
Absența creșterii nr. de trombocite și activitatea ADAMTS13 = 10%-20%
Răspuns terapeutic. Reducerea dozelor
Boala refractară. Se recomandă continuarea tratamentului cu doze maxime și cu toate clasele disponibile
Diagnostic PTT puțin probabil. Reluarea investigațiilor pentru alte etiologii (infecții, neoplazii etc.)

FIGURA 3. Inițierea terapiei în funcție de stratificarea riscului de deficiență severă de ADAMTS13 și severitate a bolii (recomandat pentru PTT imune)[8].

Diagnosticul diferențial

Principalul diagnostic diferențial al PTT este SHU, o altă MAT asociată fie cu *Escherichia coli* care produce toxina Shiga, fie cu anomalii ale proteinelor din calea alternativă a complementului (SHU atipic, aSHU). Celelalte diagnostice diferențiale pentru PTT sunt alte sindroame MAT (majoritatea dintre ele fiind asociate cu o altă boală, cum ar fi cancerul, transplantul de organe, sepsisul sau sarcina pentru preeclampsie și sindromul HELLP)[9].

De asemenea, sunt luate în considerare anomalii hematologice (sindromul Evans sau trombocitopenia izolată ori anemia hemolitică izolată) și manifestări ischemice asociate unor boli autoimune (în principal lupusul eritematos sistemic, trombocitopenia imună cu sindromul antifosfolipidic). Diferențierea PTT de alte MAT și/sau alte boli este crucială, deoarece pacienții cu deficiență severă de ADAMTS13 au tendința de a răspunde la plasmafereza terapeutică, în timp ce aceia fără deficiență severă de ADAMTS13 necesită adesea tratamente diferite[6].

MAT obstetricale reprezintă excepții de la această observație, deoarece schimbul de plasmă terapeutică poate fi benefic în unele cazuri de sindrom HELLP. Identificarea definitivă a PTT, în comparație cu alte diagnostice, este de asemenea crucială, deoarece are un rezultat specific care necesită urmărire bine definită[5].

Tratament

PTT necesită diagnosticare rapidă și management urgent, de obicei în unități de terapie intensivă, ca o urgență medicală. Ghidul *International Society of Thrombosis and Haemostasis* 2021 pentru managementul PTT propune un algoritm bazat pe probabilitatea deficienței severe a ADAMTS13 și pe severitatea clinică a bolii (Fig. 3)[8].

Terapia plasmatică rămâne fundamentul managementului actual al PTT și trebuie să fie începută imediat ce diagnosticul de PTT este stabilit sau chiar suspectat. Plasmafereza terapeutică se efectuează zilnic, până când caracteristicile legate de implicarea organelor (manifestări cerebrale, insuficiență renală, nivel crescut al troponinei, dureri abdominale cauzate de enterită sau pancreatită) s-au rezolvat, numărul de trombocite s-a recuperat stabil și hemoliza a încetat. Unele grupuri au sugerat scăderea progresivă a sesiunilor de schimb de plasmă, de obicei în decurs de trei săptămâni, pentru a preveni exacerbările severe. Sunt disponibile mai multe tipuri de plasmă terapeutică: plasmă proaspătă congelată (PPC), plasmă atenuată viral cu solvent/detergent (OctaplasLG, Octapharma) sau un derivat de psoralenă (amotosalen) (plasmă Intercept, Cerus). Toate aceste tipuri de plasmă sunt considerate echivalente[6].

Corticosteroizii. Există o justificare pentru utilizarea steroizilor în tratamentul PTT dobândite, având în vedere natura sa autoimună. În absența studiilor bazate pe dovezi, steroizii se utilizează empiric pe cale sistemică (Metilprednisolon 1,5 mg/kg/zi, timp de 3 săptămâni) în asociere cu schimbul de plasmă terapeutică, în absența unei contraindicații evidente[7].

Rituximab. Anticorpul monoclonal umanizat anti-CD20, rituximab, a fost introdus inițial la pacienții cu un răspuns sub nivelul optim la tratamentul convențional pentru PTT (adică exacerbare sau caracterul refractar al bolii), în timp ce schimbul de plasmă terapeutică a fost efectuat zilnic în continuare. Este recomandat doar la pacienții cu deficit confirmat de ADAMTS13 sau cu risc înalt de a prezenta deficit (scorul PLASMIC peste 6 puncte, dacă determinarea deficitului de ADAMTS13 nu este disponibilă rapid). Remisiunea a fost obținută în toate cazurile, în decurs de două săptămâni. Doza recomandată de rituximab este de 375 mg/m^2 în 4 doze[7]. Efectele adverse ale tratamentului cu rituximab includ aritmii cardiace, boala serului, ocazional reactivarea virusului hepatitic B.

În cazul PTT refractare sau care nu răspunde la tratament, se iau în considerare terapii mai intensive, incluzând schimbul de plasmă terapeutică de două ori pe zi, puls-terapie cu ciclofosfamidă, vincristină sau ciclosporină A ori splenectomie de salvare[11].

Caplacizumab este un fragment de anticorp monoclonal umanizat (un fragment bivalent cu domenii variabile) care se leagă de FvW și blochează interacțiunea FvW cu glicoproteina plachetară lb-IX-V (GPlb-IX-V). Pe baza mecanismului său de acțiune, caplacizumab oprește rapid formarea microtrombusurilor, dar nu reduce producția de autoanticorpi împotriva ADAMTS13[12]. Caplacizumab este disponibil limitat în Europa și a fost aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) în februarie 2019. Indicația pentru aprobare a fost tratamentul inițial al PTT împreună cu schimbul de plasmă terapeutică și alți agenți imunosupresori[7].

Indicațiile pentru **caplacizumab** sunt[13]:

- pacienții cu scorul PLASMIC ≥6 puncte sau cu activitatea plasmatică a ADAMTS13 <10%;
- anomalii neurologice (convulsii, slăbiciune focală, afazie, disartrie, confuzie, comă);
- simptome care sugerează encefalopatie (de exemplu, „Părea că nu am putut să o trezesc dimineață“);
- concentrații crescute ale troponinei serice;
- trombocitopenie din cauza PTT care nu se ameliorează după două-trei zile de schimb de plasmă terapeutică, glucocorticoizi și rituximab.

Noi medicamente, incluzând N-acetilcisteina, bortezomib, ADAMTS13 recombinat, reprezintă terapii posibile în gestionarea PTT[12].

Evoluție. Complicații

Deși examinarea fizică și parametrii de laborator sunt normali, o proporție semnificativă a supraviețuitorilor PTT raportează recuperare incompletă, cu afectarea calității vieții. Deficitele neurocognitive, hipertensiunea arterială și depresia majoră sunt raportate a fi mai frecvente la supraviețuitorii PTT decât în populația sănătoasă, ceea ce poate duce la o creștere a mortalității. De asemenea, pacienții cu PTT sunt mai predispuși să dezvolte boli de țesut conjunctiv asociate (în principal lupus eritematos sistemic și sindromul Gougerot-Sjögren), care necesită identificare precoce în timpul monitorizării[6].

Un răspuns complet la tratament este definit de numărul de trombocite peste 150 000/mm^3 timp de două zile consecutive, împreună cu niveluri normale sau în curs de normalizare ale LDH și recuperarea clinică. Un răspuns terapeutic durabil persistă cel puțin 30 de zile după întreruperea schimbului de plasmă terapeutică. Recurența bolii în decurs de 30 de zile după obținerea răspunsului terapeutic definește o exacerbare, iar recurența bolii la 30 de zile sau mai mult după obținerea răspunsului terapeutic este o recidivă. Boala refractară este definită de absența răspunsului terapeutic până la ziua 30 și/sau absența unui răspuns terapeutic durabil până la ziua 60[11].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Odată cu inițierea promptă a schimbului de plasmă terapeutică, rata medie de supraviețuire după un prim episod de PTT este de 80-90%[11]. Factorii de prognostic negativ, asociați cu deces și rezistența la tratament, sunt:

- vârsta înaintată;
- concentrațiile crescute LDH (de 10 ori mai mari decât valoarea normală superioară), reflectând în mare parte deteriorarea organelor;
- nivelul crescut de troponină cardiacă la momentul diagnosticării (≥0,25 ng/ml)[11].

Urmărirea pe termen lung a pacienților cu PTT, incluzând consultații medicale, analize de laborator standard și monitorizarea activității ADAMTS13, este justificată și de riscul de recidivă a acestei boli. În 40% din cazuri, pacienții cu PTT autoimună experimentează una sau mai multe recidive[14]. Recidivele sunt rezultatul deficienței severe de ADAMTS13, cauzate de persistența sau reapariția anticorpilor anti-ADAMTS13. Până în prezent, ADAMTS13 este singurul marker biologic specific capabil să prezică recidivele PTT în timpul monitorizării clinice în remisiune[14].

DE REȚINUT

- PTT este o trombopatie rară și potențial letală, caracterizată de microangiopatie hemolitică, anemie severă și trombocitopenie, precum și ischemie organică legată de trombusuri microvasculare diseminate și bogate în trombocite.
- PTT este legată specific de o deficiență severă în ADAMTS13. Cel mai frecvent, deficiența ADAMTS13 este dobândită prin autoanticorpi anti-ADAMTS13, rareori este moștenită prin mutații ale genei *ADAMTS13*.
- Terapia de prima linie pentru PTT acută se bazează pe schimbul de plasmă terapeutică zilnic, care furnizează ADAMTS13 deficient, cu sau fără steroizi. Alte imunomodulatoare care vizează autoanticorpii anti-ADAMTS13 se bazează în principal pe steroizi și pe anticorpul monoclonal umanizat anti-CD20 rituximab.
- De asemenea, urmărirea pe termen lung a pacienților cu PTT este crucială pentru identificarea apariției altor boli autoimune, controlul recidivelor și evaluarea consecințelor psiho-fizice.

Bibliografie

1. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654–66.
2. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e237–45.
3. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med.* 2021;10(3):1–24.
4. Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Oct;60(10):1676–82. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24612
5. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Throm Haemost* [Internet]. 2017;15(10):1889–900. Available from: https://doi.org/10.1111/jth.13764
6. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2017 May 25;129(21):2836–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416507
7. George J, Cuker A. Iumne TTP: Initial treament. UpToDate. 2023 Oct;1–40.
8. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Throm Haemost* [Internet]. 2020 Oct;18(10):2486–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32914582
9. George JN, Nester C. Diagnostic approach to suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). UpToDate. 2022;1–33.
10. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2017 Apr;4(4):e157–64. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617300261
11. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 2021;137(14):1855–61.
12. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137(6):733–42.
13. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood.* 2021;137(13):1731–40.
14. Benjamin RJ. A conceptual framework for managing iTTP. *Blood.* 2021;137(14):1845–6.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ

Roxana Mihaela Chiorescu

Definiție

Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) este o boală autoimună, caracterizată de trombocitopenie izolată (<100 000/mm^3), în cadrul căreia nu există o afectare patologică a măduvei osoase[1]. Trombocitopenia este produsă prin legarea autoanticorpilor de antigenele de pe suprafața plachetelor sangvine sau a megacariocitelor[2].

Clasificarea bolii/ nomenclatură

1. În funcție de cauza care a favorizat apariția trombocitopeniei:
   - PTI primară – nu se identifică nicio cauză sau boală care poate fi asociată cu trombocitopenia[3];
   - PTI secundară – asociată cu boli autoimune, infecții, hemopatii maligne, postmedicamentoasă etc.[4]
2. În funcție de durata de la diagnosticarea bolii:
   - Nou-diagnosticată/acută (0-3 luni de la diagnostic);
   - persistentă (între 3 și 12 luni de la diagnostic);
   - cronică (peste 12 luni de la diagnostic)[1].

În funcție de răspunsul la tratament, putem întâlni sintagma PTI refractară, care include cazurile ce nu au răspuns la splenectomie sau care au recidivat după tratamentul inițial[4].

Date epidemiologice

La adulți, studiile au raportat o rată de incidență a PTI de 1,6 până la 3,9/100 000 de persoane, care crește odată cu vârsta și are o ușoară preponderență la sexul feminin[5].

PTI acută este autolimitată, afectează frecvent copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 4 ani, fără a exista o diferență între sexe[6,7].

Aproximativ 20% din cazurile de PTI care survin la adulți sunt asociate cu alte boli (considerate a fi cauze favorizante de apariție a PTI). La copii, incidența PTI secundare este mult mai scăzută (2,4% din cazuri)[5].

Etiopatogenie

PTI este o boală eterogenă, autoimună, caracterizată de clearance-ul crescut al trombocitelor și/sau producția insuficientă a acestora[8,9].

Cauza directă care determină producția autoanticorpilor antitrombocitari nu este cunoscută, dar atât limfocitele B, cât și limfocitele T au un rol important și sunt implicate în răspunsul imun din PTI. Mai multe studii au evidențiat prezența autoanticorpilor împotriva unor glicoproteine membranare specifice de pe suprafața plachetelor sangvine și a megacariocitelor[3,8,9].

PTI secundară

Se asociază cu boli în special infecțioase sau maligne care favorizează apariția trombocitopeniei (Tabelul 2).

Clasificarea tulburărilor toleranței imunologice care duc la apariția PTI secundare:

a) pierderea toleranței imunologice periferice;

În copilărie, PTI poate apărea după vaccinare (mai ales vaccinul anti-rubeolă-oreion-rujeolă) sau după expunerea la infecții (infecția cu citomegalovirus sau cu virusul varicelo-zosterian, infecția cu *Helicobacter pylori*)[1,12,13]. Cea mai frecventă infecție asociată cu PTI este infecția virală cu virusul hepatitic C (VHC), cu o incidență de 20% la pacienții cu PTI[14]. Patogeneza implică activarea limfocitelor B, cu producția de anticorpi împotriva VHC, care interacționeaza încrucișat cu proteinele de suprafață

TABELUL 2. Cauzele PTI secundare[1,3,10,11]

Etiologia PTI secundare	
Infecții	Hepatita virală C
	Virusul imunodeficienței umane (HIV)
	Citomegalovirus
	Virusul varicelo-zosterian
	Helicobacter pylori
	SARS-CoV-2
Vaccin	Anti-rujeolă-oreion-rubeolă
Boli autoimune	Lupus eritematos sistemic (LES)
	Artrită reumatoidă
	Sindromul Sjögren
	Sindromul antifosfolipidic
	Sindromul Evans
Transplant	
Imunodeficiențe congenitale	
Patologie hematologică malignă	Leucemia limfatică cronică
	Limfomul Hodgkin
	Limfomul non-Hodgkin
Medicamente	Heparină, chinidină, rifampicină

ale trombocitelor, GPIIb/IIIa[3]. Anticorpii antiplachetari acționează ca opsonine și sunt identificați de receptorii prezenți pe suprafața fagocitelor mononucleare ale sistemului reticuloendotelial (mai ales la nivelul splinei), distrugând trombocitele, rezultatul fiind trombocitopenia[7]. Durata de viață normală a trombocitelor este 10 zile, dar în cazul PTI, trombocitele supraviețuiesc câteva ore[15].

Un mecanism similar prezintă și trombocitopenia asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), cu inhibarea directă a producției plachetare prin afectarea megacariocitelor și distrugerea acestora prin acțiunea speciilor reactive de oxigen[1]. În infecția cu *Helicobacter pylori*, reacția încrucișată a anticorpilor cu antigenele de suprafață și mimetismul molecular au fost descrise drept mecanismele principale care duc la apariția PTI[12].

În formele de PTI acută, anticorpii sunt de tip IgM împotriva glicoproteinelor membranare plachetare, mai ales GP IIb/IIIa sau Ib/IX[5].

b) blocarea diferențierii liniei celulare B și producerea de limfocite anormale B – mecanism fiziopatologic care apare în bolile limfoproliferative.

Leucemia limfatică cronică se asociază cu PTI secundară în 1-5% din cazuri, iar leucemia limfocitară cu celule mari granulare și limfoamele se asociază cu PTI secundară în mai puțin de 1% din cazuri[1].

c) tulburări imunologice de tip central – cauzate de apoptoza defectuoasă a celulelor B și T, determinată de mutații ale genelor care codează acest proces.

O treime din pacienții cu sindrom antifosfolipidic pot asocia PTI prin acest mecanism[3]. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o altă patologie care se poate asocia cu PTI prin tulburări imunologice de tip central. Având în vedere prezența mai multor tipuri de autoanticorpi, răspunsul terapeutic la corticoterapie este mai redus, în comparație cu trombocitopenia primară[3]. Trombocitopenia imună post-transplant se datorează producției de aloanticorpi împotriva trombocitelor donatorului[1].

PTI primară

Mecanismele implicate în patogeneza PTI primare includ prezența autoanticorpilor antitrombocitari GPIIb/IIIa și GP Ib/IX, niveluri crescute de interferon γ și interleukină 2 și scăderea celulelor periferice T helper 2 (Th2), raportul Th1/Th2 inversat, implicarea celulelor CD8+ citotoxice care cauzează liza plachetelor sangvine[17].

Anticorpii antiplachetari sunt detectabili doar la 60% dintre pacienții cu PTI. Acest fapt sugerează că mecanismele independente de anticorpi determină trombocitopenia la unii pacienți (de exemplu, prin activarea celulelelor T citotoxice CD8+)[3].

Tabloul clinic

Cea mai frecventă manifestare clinică întâlnită la pacienții cu PTI este hemoragia, care poate apărea la nivelul tegumentelor, mucoaselor, tractului respirator, gastrointestinal sau urogenital[3].

Hemoragia se poate manifesta la pacienții cu PTI prin echimoze, erupții purpurice, hemoptizie, hematemeză, melenă, rectoragii, menoragie, hematurie[1]. Echimozele și purpura pot apărea spontan, fără un factor declanșator, și de obicei se observă la nivelul membrelor. Pot exista vezicule hemoragice pe mucoase, în special în cavitatea bucală, care pot duce la sângerări abundente[18]. Factorii de risc pentru apariția hemoragiilor sunt severitatea trombocitopeniei, vârsta înaintată și episoadele de sângerare în antecedente[1,3].

PTI se caracterizează printr-un număr de trombocite mai mic de 100 000/mm^3, însă riscul sângerărilor majore apare la valori sub 20 000/mm[35]. Hemoragia intracraniană este considerată cea mai gravă complicație a PTI. Este mai frecventă la adulți și poate apărea atunci când numărul de trombocite este sub 10 000/mm[31,17].

Un alt simptom întâlnit la pacienții cu PTI este fatigabilitatea. Apare la 22-39% dintre pacienții adulți și are un impact major asupra calității vieții acestora[9]. Mecanismul nu este pe deplin cunoscut, dar poate fi explicată prin titrul mare de citokine inflamatorii[1,3].

În mod paradoxal, PTI se asociază cu un risc moderat de tromboză arterială și venoasă, care este favorizată de prezența anticorpilor antifosfolipidici[5]. Incidența anticorpilor antifosfolipidici la pacienții cu PTI este crescută, dar dozarea acestora nu se efectuează uzual, considerându-se necesară doar la pacienții care prezintă concomitent PTI și tromboze[1,3,5].

La pacienții cu PTI secundară pot exista simptome și semne ale bolii asociate[3]:

- rash, artralgii, serozite – sugestive pentru lupusul eritematos sistemic (LES);
- hepatomegalia și icterul sunt asociate cu hepatita virală C;
- febra, transpirațiile profuze și limfadenopatiile pot sugera existența unor neoplasme limfoproliferative sau prezența unei infecții[1,11].

Investigații paraclinice

Testele obligatorii pentru confirmarea PTI:

1. Hemoleucograma, pentru evidențierea trombocitopeniei (tipic 30 000-80 000/mm^3).

2. Efectuarea frotiului de sânge periferic pentru excluderea pseudotrombocitopeniei sau a altor afecțiuni hematologice, care se pot asocia cu trombocitopenie. Astfel, în cazul sindroamelor mielodisplazice sau al leucemiilor acute și cronice, putem întâlni uneori trombocitopenie izolată, dar de obicei, în aceste cazuri, examinarea frotiului de sânge periferic va evidenția modificări ale altor linii hematopoietice, specifice acestor boli[3]. De asemenea, prin examinarea frotiului de sânge periferic, se pot evidenția schizocite în cazul purpurei trombotice trombocitopenice sau a sindromului hemolitic-uremic. Prezența macrotrombocitelor sau a plachetelor de dimensiuni mici poate sugera o trombocitopenie ereditară[4]. Din punct de vedere morfologic, specific în PTI, trombocitele prezintă formă normală, uneori cu diametrul crescut.

Testele pentru excluderea altor cauze de trombocitopenie:

1. Screeningul pentru virusul hepatitei B (VHB), VHC și HIV la toți pacienții adulți[3];
2. Screeningul unor infecții acute produse de virusuri precum citomegalovirus, parvovirus, virusul Epstein-Barr, SARS-CoV-2, virusul varicelo-zosterian[3,4];
3. Evidențierea infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu PTI care prezintă simptome digestive sau provin din regiuni cu prevalență crescută a acestei infecții[3,4];
4. În prezența sindromului antifosfolipidic (avorturi spontane, episoade de tromboză venoasă sau arterială) se recomandă determinarea anticorpilor antifosfolipidici, a anticoagulantului lupic și a anticorpilor anti-cardiolipină[3,4];
5. Determinarea anticorpilor antinucleari și a complementului seric, în caz de suspiciune de LES[3,4];
6. Excluderea unor deficiențe nutriționale (deficitul de vitamina B_{12} sau acid folic)[3];
7. Determinarea anticorpilor antitiroidieni și a hormonilor tiroidieni, pentru evidențierea distiroidiei (hipo- sau hipertiroidism), care poate evolua cu trombocitopenie[3,4];
8. Pentru a exclude coagularea intravasculară diseminată sau alte coagulopatii, este necesară determinarea timpului parțial de tromboplastină, a fibrinogenului seric și a D-dimerilor[3,4];
9. Poate fi necesară determinarea activității metaloproteazei ADAMTS13 pentru a exclude purpura trombotică trombocitopenică[3];
10. Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor (IgG antiplachetare) este indicată pentru a exclude un sindrom de imunodeficiență. Prezintă o sensibilitate mare (91%) pentru diagnosticul PTI, dar specificitate redusă (27%), prin urmare, valoarea diagnostică este scăzută, nefiind recomandată în mod uzual în diagnosticul PTI[3,4];
11. Determinarea reticulocitelor și efectuarea unui test direct de antiglobulină (test Coombs direct), pentru a exclude anemia hemolitică autoimună concomitentă[3,4];
12. Efectuarea testului de sarcină[3];
13. Excluderea cirozei hepatice și a splenomegaliei prin examinări paraclinice specifice și ecografie abdominală[3].

Testele utilizate în situații particulare (de exemplu, cazul PTI refractare la tratament):

1. Testele pentru anticorpi specifici antiplachetari în cazul PTI refractare la tratament (autoanticorpi antitrombocitari GPIIb/IIIa și GP Ib/IX);
2. Puncția-biopsie medulară: evidențiază megacariocite în număr normal sau crescut și uneori creșterea numărului de megacariocite imature[7].
3. Grupa de sânge poate fi utilă în determinarea utilității terapiei cu anticorpi anti-Rh(D)[4].

Diagnosticul pozitiv

1. Diagnosticul de PTI se bazează, în evaluarea inițială, pe examenul clinic, efectuarea hemoleucogramei, a frotiului de sânge periferic și a coagulogramei. Dacă în urma acestora se constată o trombocitopenie izolată, fără a se evidenția alte modificări patologice semnificative la examenul obiectiv sau la examinarea frotiului de sânge periferic, nu este necesară examinarea măduvei osoase în evaluarea ințială.
2. În etapa următoare se vor efectua teste pentru identificarea cauzei trombocitopeniei. Acestea vor permite diferențierea PTI de alte cauze non-imunologice de trombocitopenie și diferențierea celor două forme clinice de PTI (primară și secundară). Screeningul pentru VHB,VHC și HIV se va efectua la toți pacienții adulți, iar în funcție de tabloul clinic, se vor efectua selectiv și alte teste menționate.
3. Examinarea măduvei osoase are următoarele indicații:
    - pacienții cu vârsta peste 60 de ani;
    - dacă se suspectează alte boli hematologice;
    - dacă se evidențiază anomalii ale hemogramei sau ale frotiului de sânge periferic;
    - în cazul pacienților care nu răspund la tratamentul inițial;
    - dacă PTI recidivează după o remisiune inițială;
    - dacă se ia în considerare splenectomia ca mijloc de tratament[3].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul de PTI idiopatică (primară) este unul de excludere. Trebuie diferențiată de cauze non-imunologice ale trombocitopeniei (Tabelul 3). De asemenea, după ce se stabilește diagnosticul de PTI, trebuie identificate posibilele cauze de PTI secundară (Tabelul 2).

TABELUL 3. Cauzele trombocitopeniei non-imune[3,19]

Sechestrare splenică	
	Hipertensiune portală
	Hipersplenism
	Boli infiltrative splenice
Producție scăzută de trombocite	
	Trombocitopenie congenitală
	Insuficiență medulară primară sau secundară
	Expunere la substanțe toxice (alcool, radiații, chimioterapie)
	Deficit de acid folic și/sau de vitamina B_{12}
	Infecții virale
Consum periferic al trombocitelor	
	Coagulare intravasculară diseminată
	Microangiopatie trombotică
	Sepsis/infecții
	Bypass cardio-pulmonar
	Proteze valvulare cardiace
	Sindrom hemolitic-uremic
	Purpură trombotică trombocitopenică

Tratament

Tratamentul este necesar pacienților cu trombocitopenie severă (<20 000/mm^3)[11,19]. În cazul pacienților cu trombocite între 20 000 și 50 000/mm^3, tratamentul va fi administrat dacă există sângerare activă sau factori de risc predispozanți pentru sângerare: hemoragii în antecedente, tratament cu antiplachetare sau anticoagulante, vârsta >80 de ani, comorbidități multiple (Fig. 4).

Recomandările terapeutice trebuie să îndeplinească următoarele criterii:
1) Să fie individualizate fiecărui pacient (adaptate formei de PTI și optimizate în așa fel încât să ofere o calitate a vieții cât mai bună, să prezinte toxicitate cât mai redusă);
2) Să mențină numărul trombocitelor peste 20-30 000/mm^3 (există un risc major de sângerare sub acest nivel)[1,4].

Remisiunea PTI se definește prin menținerea trombocitelor peste 30 000/mm^3, în absența unei forme de tratament.

Corticosteroizii, imunoglobulina intravenoasă (Ig i.v.) și imunoglobulina anti-RhD constituie prima linie de tratament[9]. Pentru pacienții care nu răspund la terapia inițială sau sunt dependenți de corticoterapie se utilizează a doua linie de tratament, care include anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab), agoniști ai receptorilor de trombopoietină (eltrombopag, romiplostim), splenectomie sau, în anumite situații, agenți imunosupresori (azatioprină, dapsonă, micofenolat mofetil, ciclosporină)[19].

Prima linie de tratament

Corticoterapia: 80% din pacienți au un răspuns favorabil la tratamentul cu corticosteroizi, dar majoritatea recidivează la sistarea tratamentului[9]. Se poate administra prednison 1-2 mg/kg, timp de 2-3 săptămâni (fără a se depăși 80 mg, chiar și în cazul pacienților cu greutatea >80 kg), sau dexametazonă 40 mg/zi, timp de 4 zile, cură repetată de trei ori. Dacă se observă un răspuns favorabil (numărul de trombocite >50 000/mm^3), doza de prednison/dexametazonă trebuie să fie redusă progresiv și sistată în 6 săptămâni. Dacă nu există niciun răspuns la doza inițială în primele două săptămâni, tratamentul va fi întrerupt progresiv și se va administra o altă clasă de medicamente. Efectele adverse care pot apărea în urma tratamentului prelungit cu corticosteroizi sunt fatigabilitatea, creșterea în greutate, hipertensiunea arterială, hiperglicemia, toxicitatea gastrointestinală, infecțiile, tulburările de somn, chiar depresia[20].

Ig i.v. este utilizată în asociere cu corticoterapia, când este necesară creșterea rapidă a numărului de trombocite (în caz de hemoragii). Tratamentul cu imunoglobuline poate crește numărul de trombocite cu 60-80% în doar câteva zile. Tratamentul constă în administrarea a 1 g/kg de Ig i.v. una-două zile sau 0,4 g/kg de Ig i.v. timp de 5 zile. Toxicitatea tratamentului include rareori anemie hemolitică, cefalee, greață, insuficiență renală, tromboze. Prezența autoanticorpilor anti-GPIb/IX reprezintă un indicator al răspunsului slab la Ig i.v.[1,4]

Terapia anti-Rh(D) reprezintă o alternativă la Ig i.v. pentru pacienții Rh-pozitivi non-splenectomizați. Eritrocitele acoperite cu anti-RhD pot satura macrofagele și pot inhiba distrugerea trombocitelor mediată de autoanticorpi. Se administrează o doză unică de tratament (50-75 µg/kg). Această terapie induce remisiunea la 65% din pacienții cu PTI nou-diagnosticați pe o perioadă medie de 3-4 săptămâni. Tratamentul poate cauza ocazional un răspuns hemolitic, cu coagulare intravasculară diseminată și insuficiență renală[4,11].

A doua linie de tratament

Rituximab este un anticorp monoclonal anti-CD20 folosit adesea în tratamentul PTI pentru pacienții cu PTI la care terapia de primă intenție

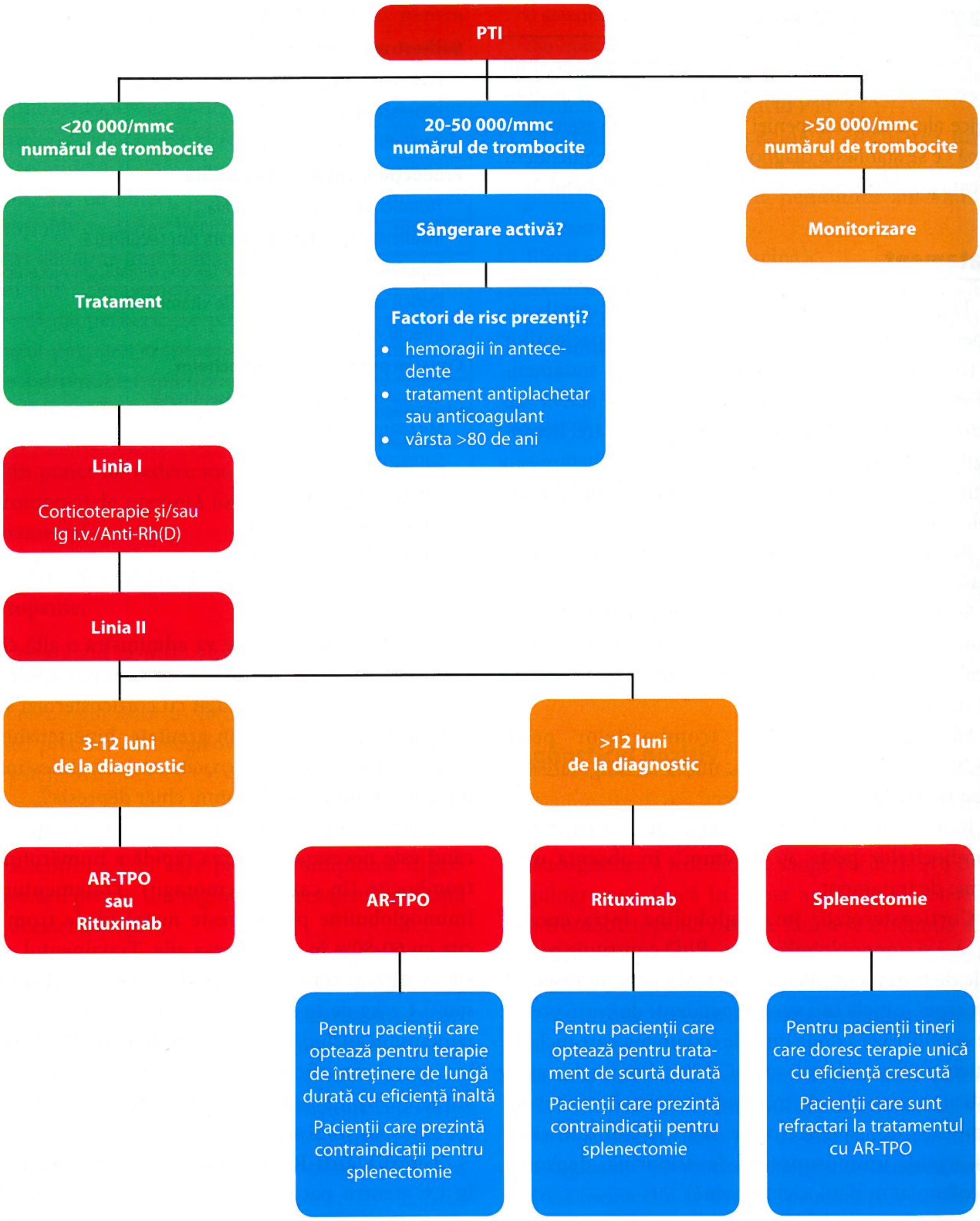

PTI
<20 000/mmc numărul de trombocite
20-50 000/mmc numărul de trombocite
>50 000/mmc numărul de trombocite
Tratament
Sângerare activă?
Monitorizare
Factori de risc prezenți?
hemoragii în antecedente
tratament antiplachetar sau anticoagulant
vârsta >80 de ani
Linia I
Corticoterapie și/sau Ig i.v./Anti-Rh(D)
Linia II
3-12 luni de la diagnostic
>12 luni de la diagnostic
AR-TPO sau Rituximab
AR-TPO
Rituximab
Splenectomie
Pentru pacienții care optează pentru terapie de întreținere de lungă durată cu eficiență înaltă
Pacienții care prezintă contraindicații pentru splenectomie
Pentru pacienții care optează pentru tratament de scurtă durată
Pacienții care prezintă contraindicații pentru splenectomie
Pentru pacienții tineri care doresc terapie unică cu eficiență crescută
Pacienții care sunt refractari la tratamentul cu AR-TPO

FIGURA 4. Algoritmul terapeutic în PTI.
AR-TPO – agoniștii receptorilor trombopoietinei, Ig i.v. – imunoglobuline intravenos, Anti-Rh(D) – terapie cu imunoglobuline anti-Rh(D)[11]

a fost ineficientă. Efectele adverse ale tratamentului cu rituximab includ aritmii cardiace, boala serului, ocazional reactivarea virusului hepatitic B[1,3]. Doza uzuală de rituximab este de 375 mg/m^2/săptămână, timp de 4 săptămâni[21].

Agoniștii receptorilor trombopoietinei

Reprezentanții cel mai des utilizați din această clasă sunt romiplostim (1-10 μg/kg/săptămână, timp de 4 săptămâni, subcutanat) și eltrombopag (25-50 mg/zi). Ambele medicamente induc creșterea trombocitelor, ca urmare a legării de receptorul trombopoietinei de pe megacariocite, stimulând proliferarea și diferențierea megacariocitelor. S-a observat o creștere a trombocitelor peste 50 000/mm^3 în timpul primelor 6 săptămâni de tratament. Atât romiplostim, cât și eltrombopag sunt bine tolerate de către pacienți și sunt des utilizate ca tratament de întreținere pe termen lung. Efectele adverse posibile sunt trombocitopenia de rebound (8-10%), tromboza arterială și venoasă[2,3].

Splenectomia a reprezentat primul tratament eficient pentru PTI și este considerat de mulți clinicieni „standardul de aur“ pentru această patologie, întrucât oferă cea mai mare remisiune de durată. Este indicată pacienților al căror răspuns la medicație a eșuat. În general, se efectuează după 12-24 de luni de la diagnosticare. Splenectomia se asociază cu creșterea riscului de infecții și sepsis post-splenectomie, motiv pentru care se indică vaccinarea pacienților splenectomizați împotriva *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* și *Haemophilus influenzae*, cu două săptămâni anterior efectuării intervenției chirurgicale[1,3].

Situații speciale

Tratamentul de urgență al PTI. Pacienții cu trombocitopenie severă (< 20 000/mm^3), în special cei nou-diagnosticați cu PTI, trebuie să fie spitalizați. Pentru creșterea rapidă a numărului de plachete se folosesc corticosteroizi și Ig i.v. Transfuzia cu trombocite poate fi utilizată ca o metodă de creștere urgentă a plachetelor, la pacienții cu sângerări active[19]. Splenectomia oferă cea mai eficientă metodă de creștere a trombocitelor[4,9].

Sarcina. În primele două trimestre, pacientele care nu prezintă sângerare activă și au un număr de trombocite peste 20-30 000/mm^3 nu necesită tratament. Pe măsură ce sarcina se apropie de termen este indicată creșterea plachetelor peste 50-70 000/mm^3, un nivel considerat sigur pentru anestezie epidurală și naștere. Corticosteroizii sunt eficienți la pacientele însărcinate, ca primă linie de tratament[22]. Pacientele refractare la tratament pot fi supuse splenectomiei care, în mod optim, se efectuează în timpul celui de-al doilea trimestru[4,9].

Evoluție. Complicații

Sângerarea masivă. Este posibil să apară la valori ale trombocitelor <20 000/mm^3, poate fi letală și necesită tratament de urgență[5].

Riscul tromboembolic. PTI cronică este asociată cu un risc moderat-crescut de tromboembolism sistemic, care se manifestă prin accident vascular cerebral, infarct miocardic, embolie pulmonară[5].

Pacienții splenectomizați prezintă un risc crescut de infecții (pneumonie, meningită, septicemie) și tromboze[21].

Prognosticul și monitorizarea bolii

În comparație cu populația generală, PTI prezintă o rată mai mare a mortalității din cauza hemoragiilor, infecțiilor, evenimentelor cardiovasculare și hemopatiilor maligne. Riscul infecțios se asociază cu splenectomia și medicația imunosupresivă, în timp ce apariția patologiei hematologice maligne se datorează asocierii PTI cu bolile limfoproliferative.

Scopul terapiei este de a induce și menține un număr optim de plachete sangvine, pentru a evita un risc major de sângerare, a ameliora fatigabilitatea, astfel încât pacienții să poată desfășura o viață normală[5].

DE REȚINUT

- PTI este o boală autoimună, caracterizată de trombocitopenie izolată, fără afectarea măduvei osoase.
- În funcție de cauza care a favorizat producerea trombocitopeniei, se clasifică în PTI primară și PTI secundară.
- Diagnosticul de PTI primară este unul de excludere (trebuie diferențiată de trombocitopenia de cauză non-imunologică și de forma de PTI secundară).
- Majoritatea pacienților răspund la corticoterapie. Pentru cei care nu răspund la această terapie sau recidivează există și alte opțiuni de tratament: agoniștii receptorilor trombopoietinei, anticorpi monoclonali, splenectomie.
- Splenectomia oferă cea mai mare șansă de remisiune pe termen lung dar, având în vedere complicațiile infecțioase posibile, este tot mai puțin utilizată.

Bibliografie

1. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) – new era for an old disease. *Rom J Intern Med.* 2019;57(4):273–83.
2. DeSouza S, Angelini D. Updated guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options. *Cleve Clin J Med.* 2021;88(12):664–8.
3. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):495–520.
4. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* Adv. 2019;3(22):3780–817.

5. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie.* 2019;39(3):238–49.
6. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, et al. Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: ITP-2018. *An Pediatría.* 2019;91(2):127.
7. Ramadas N, Sharada R. Bleeding disorders: abnormalities of platelet. In: Essentials in hematology and clinical pathology. 2nd Ed. Jaypee; 2017; 286–99.
8. Chosamata BI. Teaching corner: The management of immune thrombocytopenic purpura. *Malawi Med J.* 2015;27(3):109–12.
9. Bussel J, Cooper N, Boccia R, Zaja F, Newland A. Immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(11):1013–25.
10. David P, Dotan A, Mahroum N, Shoenfeld Y. Immune thrombocytopenic purpura (itp) triggered by covid-19 infection and vaccination. *Isr Med Assoc J.* 2021;23(7):378–80.
11. Sandal R, Mishra K, Jandial A, Sahu KK, Siddiqui AD. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):553–68.
12. Wang L, Cao ZM, Zhang LL, et al. Helicobacter pylori and autoimmune diseases: involving multiple systems. *Front Immunol.* 2022;13:1–16.
13. Bangolo A, Ahmed M, Atoot A, et al. An unusual cause of secondary ITP in a 34-year-old hispanic male. *Case Rep Hematol.* 2021;2021:1–4.
14. Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: Clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;129(6):818–24.
15. Hoffbrand AV, Steensma DP. Bleeding disorders: vascular and platelet abnormalities. In: *Hoffbrand's Essential Haematology.* 8th Ed. Wiley; 2019: 312–23.
16. Liebman HA. Recognizing and treating secondary immune thrombocytopenic purpura associated with lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol.* 2009;46(2):S33–6.
17. Kaushansky K, Levi MM. Thrombocytopenia. In: Williams *Hematology. Hemostatis and Thrombosis. McGraw Hill*; 2018:179–210.
18. Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: A prospective randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):1036–8.
19. Crickx E, Mahévas M, Michel M, Godeau B. Older adults and immune thrombocytopenia: considerations for the clinician. *Clin Interv Aging.* 2023;18:115–30.
20. Cuker A, Liebman HA. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: Cause for concern. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(6):1–12.
21. Haseefa F, Movahed MR, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Idiopathic thrombocytopenic purpura is strongly associated with higher prevalence of aortic valve disease. *Ann Hematol.* 2020;99(9):2081–4.
22. Bussel JB, Garcia CA. Diagnosis of immune thrombocytopenia, including secondary forms, and selection of second-line treatment. *Haematologica.* 2022;107(9):2018–36.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Sonia Irina Vlaicu

Definiție

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este un sindrom dobândit, caracterizat de activarea intravasculară a coagulării, fără o localizare precisă, și a cărei cauză rezidă în lezări de tip infecțios (sepsă) sau de tip non-infecțios (traumatisme). Denumită și coagulopatie consumptivă, CID poate reprezenta deopotrivă originea și consecința leziunilor microvascularizației, leziuni care, dacă sunt suficient de severe, vor genera ulterior insuficiențe de organ[1].

Date epidemiologice

CID este întâlnită la aproximativ 1% din pacienții internați în centrele terțiare[2]. Dacă se iau în considerare exclusiv bolnavii a căror stare impune reținerea în secții de terapie intensivă[1], pe acest segment, incidența CID variază între 8,5 și 54,2%[1].

Incidența defalcată pe condiții etiopatogenetice specifice este variabilă:

- Prezența CID este identificată la 10% dintre pacienții cu neoplasme solide[3];

- Circa 30-60% dintre pacienții cu sepsis sever dezvoltă CID[3];
- În rîndul bolnavilor cu traumatisme (în special cele cerebrale), CID se întâlnește la 30-40% dintre aceștia[2,3];
- Incidența CID la femeile care suferă complicații obstetricale este cuprinsă între 20 și 66%[2,3].

Etiopatogenie

Hemostaza normală asigură formarea unui cheag de sânge la locul leziunii vasculare inițiale; ulterior, cheagul se va resorbi, permițând repararea tisulară. În secvențele hemostazei există o multitudine de bucle de feedback al căror rol este atât de a preveni activarea cascadei coagulării în absența lezării vasculare, cât și de a restrânge procesul de formare a cheagului strict la locul leziunii.

În CID se produce activarea excesivă, adesea masivă, a coagulării, dar și a fibrinolizei. Etapele fiziopatologice tipice ale CID constau în expunerea sângelui la procoagulant, activarea neutrofilelor, lezarea endoteliului vascular, activarea cascadei coagulării, fibrinoliză, coagulare deficitară, insuficiență de organ[1,2].

În CID se observă creșterea expresiei globale a factorului tisular (FT); activarea crescută a FT, prin activarea FVII și a FX ai coagulării, conduce la generarea de trombină:

- supraexprimarea FT pe suprafața monocitelor activate circulante – declanșată de produși bacterieni precum lipopolizaharidele în sepsă;
- FT exprimat pe suprafața celulelor maligne circulante;
- dezlipirea placentei și embolia cu fluid amniotic sunt surse de FT în CID obstetricală;
- FT poate fi eliberat în circulație în urma leziunilor endoteliale vasculare, în urma traumatismului sau a expunerii la citokine[2].

Prin activarea căii extrinseci a coagulării se formează trombina și fibrina, iau naștere trombusuri (alcătuite din fibrină și trombocite) în circulație, atât în microvascularizație, cât și în vasele mari. Pe măsură ce acest proces continuă, trombina și fibrina afectează și mai profund cascada coagulării, prin stimularea buclei de feedback pozitiv și prin consumul de inhibitori ai coagulării.

Inevitabil, factorii de coagulare vor fi consumați în procesul coagulării, ceea ce poate duce la sângerare excesivă. De asemenea, trombocitele sunt „capturate" și consumate în acest proces. În plus, căile patogenetice ale sistemului proteinei C și antitrombina III par să fie dereglate în CID.

Fibrinoliza este activată la locurile de formare a trombusului, cu generarea de produși de degradare a fibrinei (PDF) care, atunci când sunt prezenți în cantități semnificative, interferează atât cu formarea cheagurilor de fibrină, cât și cu agregarea trombocitelor.

TABELUL 4. Cauzele CID (după Gando et al., 2016)[1]

Patologii asociate CID
Septicemii – bacterii Gram negative și Gram pozitive
Infecții severe cu orice microorganism
Șoc
Traumatisme
Intervenții chirurgicale complicate sau sindromul de strivire
Traumatisme cerebrale severe
Arsuri extinse
Embolia grăsoasă
Patologie oncologică
Trombofiliile aferente neoplaziilor
Neoplasme solide – tumori mucinoase (cancer gastric, pancreatic, ovarian) și tumori cerebrale
Neoplasmele sferei hematologice – leucemii acute, în special cele promielocitare
Insolație
Pancreatită severă
Boli hepatice
Insuficiență hepatică acută
Ciroză hepatică decompensată
Leziune de reperfuzie post-transplant hepatic
Complicații obstetricale
Eclampsie/preeclampsie
Dezlipire de placentă
Embolie cu lichid amniotic
Sindromul HELLP (hemoliză – citoliză hepatică – trombocitopenie)
Avorturi septice
Reacții imunologice/toxice majore
Venin de viperă/șarpe
Reacții posttransfuzionale severe – hemoliză acută în cazul incompatibilității în sistemul AB0
Sindromul antifosfolipidic catastrofic
Deficitul ereditar homozigot de proteina C (*purpura fulminans*)
Trombocitopenia trombotică indusă imun și trombocitopenia indusă de heparină
Rejecția grefei
Supradozajul amfetaminelor
Anomalii vasculare
Anevrisme abdominale aortice
Șunturi peritoneo-venoase
Hemangioame gigante (sindromul Kasabach-Merritt)

Creșterea nivelului inhibitorului activatorului plasminogenului 1 (PAI-1) poate preveni inhibarea fibrinolizei[4].

Insuficiența de organ poate fi rezultatul perfuziei reduse, al trombozelor și/sau al hemoragiilor. Adesea, contribuția CID în sine și cea a stării care a precipitat CID se suprapun. Insuficiența de organ conduce la morbiditate și mortalitate semnificative[1,2].

O varietate de condiții clinice[1] stau la baza apariției CID (Tabelul 4).

ADN-ul extracelular și structurile de tip NET

Cercetări recente arată că moleculele cu tipar asociat leziunii tisulare (*damage-associated pattern molecules* – DAMP, numite și „alarmine"), inclusiv ADN-ul circulant extracelular (ADNce, en. *cell-free DNA* – cfDNA), histonele extracelulare și proteinele care leagă ADN-ul joacă un rol critic în patogeneza CID[2]. DAMP sunt eliberate din celulele moarte sau secretate de celulele imune în urma unei infecții sau a unor leziuni tisulare. Niveluri crescute de ADN liber circulant au fost descrise în diferite afecțiuni, inclusiv în sepsis, traumatisme, cancer și boli autoimune[2].

Structurile de tip NET sunt structuri asemănătoare rețelelor, compuse din cromatină decondensată învelită cu o varietate de proteine celulare (mieloperoxidaza, elastaza neutrofilului, histonele), proteine eliberate din neutrofilele moarte sau pe moarte. Formarea structurilor de tip NET (NET-oza) implică o formă de moarte celulară litică, distinctă de apoptoză și necroză, și are valențe intens procoagulante. NET-oza clasică este o formă specială de moarte celulară programată (MCP) caracterizată prin eliberarea componentelor granulare în citosol, precum și prin decondensarea cromatinei, asociată cu modificarea histonelor. În același timp, multe trăsături caracteristice altor forme de MPC (apoptoză, necroptoză, piroptoză, autofagie, necroză secundară) sunt, de asemenea, inerente NET-ozei. În timpul NET-ozei, ca și în apoptoză, apar modificări coordonate în nucleu și citoplasmă, însă NET-oza, spre deosebire de apoptoză, nu necesită activarea caspazelor. NET-oza activează cascada coagulării și influențează hemostaza primară și secundară[5,6].

Tabloul clinic

Anomalii asociate cu COVID-19

La pacienții diagnosticați cu COVID-19 sunt semnalate o serie de anomalii clinice și de laborator, care conturează o coagulopatie sistemică datorată lezării suferite de endoteliul vascular, mai exact endotelita rezultată din invazia SARS-CoV-2 în endoteliu. Bolnavii cu COVID-19 au, în general, un nivel ridicat de fibrinogen și o predispoziție la complicații tromboembolice, mai degrabă decât hemoragice, spre deosebire de CID acută clasică[1,2].

CID acută (decompensată) și cronică (compensată) reprezintă cele două extreme ale delicatei balanțe etiopatogenetice între factorii de coagulare, consumul de trombocite și producerea acestora. Astfel, prezentarea clinică a CID poate îmbrăca orice formă în perimetrul aflat între sângerare și tromboză. Cu toate acestea, CID acută este mult mai probabil să se manifeste prin sângerare (prin consumul de fibrinogen și alți factori procoagulanți și perturbarea formării normale a fibrinei și a funcției trombocitelor de către excesul de PDF), în timp ce în CID cronică este mai probabil să întâlnim complicații tromboembolice, deoarece producția de factori procoagulanți este dublată de generarea continuă de trombusuri[1,2].

CID acută (decompensată) apare atunci când sângele este expus la cantități mari de FT (sau alte substanțe procoagulante) într-o perioadă scurtă de timp, cu generarea semnificativă de trombină, consumul rapid de factori de coagulare, fenomen cu care producția factorilor de coagulare „nu poate ține pasul". Acestea se traduc clinic prin diateză hemoragică severă, în care, de multe ori, terapia de susținere cu plasmă proaspătă congelată (PPC) și transfuziile de masă trombocitară sunt, în general, insuficiente pentru a o corecta complet. Tabloul tipic este cel întâlnit în sepsis, traumatism sau leucemie acută promielocitară[1,2].

CID cronică (compensată) se poate dezvolta în situațiile în care sângele este expus continuu sau intermitent la cantități mai mici de FT (sau alte substanțe procoagulante). Factorii de coagulare și trombocitele sunt consumați, dar producția lor este capabilă să compenseze pierderea, iar ficatul este capabil să elimine PDF. Timpii de coagulare pot fi normali, iar trombocitopenia, ușoară sau absentă[2].

Principalele manifestări clinice ale **CID acute** includ următoarele (în ordinea frecvenței): hemoragie (cel mai adesea), insuficiență renală, disfuncție hepatică, insuficiență respiratorie, șoc, evenimente tromboembolice, afectarea sistemului nervos central (SNC).

Sângerarile sau sindromul hemoragipar din CID se manifestă prin apariția peteșiilor și a echimozelor tegumentare, exteriorizarea continuă/prelungită de sânge la locul traumatismelor cutanate minore, al puncțiilor venoase/montării cateterelor venoase și apariția hemoragiilor mucoasei. CID post-intervenții chirurgicale presupune acumularea de sânge în cavitățile seroase[2].

Insuficiența de organ din CID – la apariția acesteia își dau concursul trombozele vasculare, fenomenele hemoragice, dar și hipoperfuzia/ischemia de organ consecutivă lor. Arhetipul acestui binom etiopatogenic în insuficiența de organ este reprezentat de manifestarea cutanată *purpura fulminans*, în care tegumentele apar echimotice (din cauza sufuziunilor

PDF = produși de degradare ai fibrinei

TABELUL 5. Parametrii coagulării în CID acută și cronică[2]

Parametru	CID acută	CID cronică
Numărul de trombocite (PLT)	Scăzut	Variabil
Timpul de protrombină (PT)	Prelungit	Normal
Timpul de trombină parțială activată (aPTT)	Prelungit	Normal
Timpul de trombină	Prelungit	Normal sau ușor prelungit
Fibrinogenul plasmatic	Scăzut	Normal sau crescut
Factorul V plasmatic	Scăzut	Normal
Factorul VIII plasmatic	Scăzut	Normal
PDF	Crescuți	Crescuți
D-dimeri	Crescuți	Crescuți

TABELUL 6. Criteriile ISTH pentru diagnosticul CID[7]

1. În cazul unui pacient care prezintă una din patologiile subiacente CID clinic manifestă, obțineți timpii de coagulare globali: timpul de protrombină, numărul de trombocite, nivelul fibrinogenului seric și nivelurile PDF
2. Notați rezultatele testelor de mai sus astfel:
   - Numărul de trombocite (PLT) <50 000/mm^3 = 2 puncte; <100 000/mm^3 = 1 punct; >100 000/mm^3 = 0 puncte
   - Timpul de protrombină (PT): >6 s = 2 puncte; între 3 și 6 s = 1 punct; < 3 s = 0 puncte
   - Produșii de degradare a fibrinei crescuți: creștere importantă a D-dimerilor (>10 ori limita superioară a normalului) = 3 puncte; creștere moderată (1-10 ori limita superioară a normalului) = 2 puncte; normali = 0 puncte
   - Fibrinogenemia: < 1 g/l = 1 punct; > 1 g/l = 0 puncte
3. Calculați scorul obținut
   - Scorul ≥5 puncte – compatibil cu CID certă: a se recalcula scorul zilnic
   - Scorul <5 puncte – compatibil cu CID subclinică: a se recalcula scorul zilnic

hemoragice subiacente pielii), fiind totodată și necrozate/ischemice prin hipoperfuzia produsă[1].

Rinichiul este cel mai frecvent afectat organ în CID (insuficiență renală la 25-40% cazuri dintre pacienții cu CID acută); insuficiența hepatică se face clinic evidentă prin icter. Sindromul de detresă respiratorie acută din CID poate evolua cu hemoptizie, dispnee (cauzate de hemoragiile alveolare) și/sau microembolii pulmonare. Afectarea SNC din CID incumbă coma, delirul, deficitele neurologice focale tranzitorii. Sindromul Waterhouse-Friderichsen este o formă de insuficiență corticosuprarenaliană aferentă hemoragiilor sau infarctizării glandelor suprarenale. În CID mai poate fi întâlnită *purpura fulminans*, o condiție definită de tromboză tisulară și necroză cutanată hemoragică. Mulți dintre cei afectați moștenesc un deficit homozigot de proteină C, astfel că prezentarea în copilăria timpurie este net mai frecventă; ocazional, *purpura fulminans* poate apărea și la pacienții mai în vârstă[2].

Prototipul bolnavului cu **CID cronică** este reprezentat de un pacient cu istoric de boală oncologică (în special tumori solide – pancreatice, gastrice, ovariene sau cerebrale), dar clinic asimptomatic, la care timpii de coagulare prelungiți și fibrinoliza scăzută sunt constatări pur paraclinice. CID cronică poate fi demascată la aceștia printr-un eveniment tromboembolic venos sau arterial survenit, de regulă, în absența unui factor precipitant; mai rar, în CID cronică se pot întâlni endocardita trombotică nebacteriană (~ marantică, ~ Libman-Sacks, ~ verucoasă) sau tromboflebita superficială migratorie (semnul Trousseau).

O excepție notabilă de la această regulă o constituie CID paraneoplazică din leucemiile acute promielocitare, în care pacienții dezvoltă un tablou de CID acută (și nu CID cronică), cu risc crescut de hemoragii fatale[2].

Investigații paraclinice

Parametrii de laborator modificați în CID sunt sintetizați în Tabelul 5. În CID cronică, timpul de trombină este mai sensibil decât PT sau aPTT la efectele creșterii D-dimerilor și a PDF[2].

Diagnosticul pozitiv

CID este un diagnostic clinic și de laborator, bazat pe constatările de coagulopatie și/sau fibrinoliză într-un context clinic adecvat (sepsis, malignitate). Nu există un test de laborator patognomonic pentru acest diagnostic[2].

International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a dezvoltat un sistem de apreciere (scor) a testelor de tulburări globale ale hemostaziei (Tabelul 6), sistem în cadrul căruia un scor ≥5 indică prezența certă a unei CID[7].

Diagnosticul de **CID acută** este stabilit dacă pacientul are dovezi de laborator de trombocitopenie, consum de factori ai coagulării (de exemplu: aPTT și PT prelungiți, fibrinogen scăzut) și fibrinoliză (D-dimeri crescuți), atât timp cât nu există o altă etiologie evidentă pentru aceste constatări. Sângerarea sau tromboza susțin diagnosticul dacă sunt prezente, dar ele nu sunt necesare pentru diagnostic.

Diagnosticul de **CID cronică** va fi confirmat prin dovezi de fibrinoliză (D-dimeri crescuți) în absența unei alte etiologii (precum boala tromboembolică), într-un cadru clinic adecvat. De obicei, acest cadru clinic presupune prezența malignității subiacente (deși pot fi prezente și alte cauze, cum ar fi o leziune vasculară). CID cronică la un pacient cu boală oncologică nu implică obligativitatea unei intervenții terapeutice; managementul este ghidat de stabilitatea clinică și obiectivele tratamentului pentru fiecare pacient în parte[2].

Clasificarea bolii

CID se împarte în CID acută (decompensată) și cronică (compensată).

Diagnosticul diferențial

1. Boli hepatice severe (cu insuficiență hepatică semnificativă).
2. Sindromul hemolitic-uremic.
3. Trombocitopenia indusă de heparină (TIH, *en.* HIT): expunerea recentă la heparină și un test de laborator pozitiv pentru anticorpii anti-heparină-PF4 (anticorpi HIT).
4. Trombocitopenia trombotică imună.
5. Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) și alte microangiopatii trombotice[4].

Tratament

Sumarizarea managementului terapeutic în CID poate fi regăsită în Fig. 5.

Tratamentul CID se concentrează pe abordarea afecțiunii care a generat CID. În consecință, terapii precum antibioticele pentru sepsisul sever, delivrența/terminarea sarcinii pentru *abruptio placentae* și, posibil, chirurgia exploratorie pentru traumatism reprezintă pilonii de bază ai tratamentului CID. Transfuziile de masă trombocitară și plasmă trebuie luate în considerare la pacienții cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare ori la acei pacienți care necesită o procedură invazivă[4].

Un prag comun utilizat pentru transfuziile de masă trombocitară la această populație de pacienți este numărul de trombocite mai mic de 50 000/mm^3 pentru pacienții cu hemoragie activă și 10 000-20 000/mm^3 pentru cei care nu sângerează activ, dar posedă risc crescut de sângerare ulterioară. De asemenea, plasma proaspătă congelată (PPC) – de obicei în doză de 15-30 ml/kg – și crioprecipitatul pot fi transfuzate pentru a suplini factorii de coagulare. Se poate lua în considerare și concentratul complexului de protrombină umană, deși această formulare conține doar câțiva factori de coagulare și va corecta doar parțial hemostaza pacientului[4].

De regulă, în CID se evită agenții antifibrinolitici; acidul tranexamic (TXA), acidul ε-aminocaproic (EACA) sau aprotinina sunt în general contraindicați, deoarece blocarea sistemului fibrinolitic poate crește riscul de complicații trombotice. Totuși, acești agenți se recomandă la pacienții care au sângerare severă asociată cu o stare de hiperfibrinoliză[2].

Anticoagulantele/heparina devin necesare dacă un pacient are fenomene trombotice; ele vor preveni activarea în continuare a cascadei de coagulare. Pacienții cu CID care nu sângerează activ trebuie să primească anticoagulare profilactică cu heparină cu greutate moleculară mică (HGMM)[4].

Pacienții cu *purpura fulminans* și deficit de proteină C beneficiază de administrarea de concentrat de proteină C[2].

Evoluție

Spre deosebire de sindromul hemoragipar de alte cauze (supradozaj de anticoagulante), CID nu se remite imediat după ce factorii precipitanți sunt corectați. Rezoluția necesită:

a) sinteza factorilor de coagulare, care sunt produși cu viteze diferite;
b) eliminarea factorilor anticoagulanți și a PDF din circulație, eliminare care depinde de funcția hepatică;
c) producerea de noi trombocite din măduva osoasă, care poate dura câteva zile.

Corectarea parametrilor hemostazei poate dura mai mult, dacă există un grad de insuficiență hepatică, ficatul fiind sediul principal al sintezei și al clearance-ului factorilor de coagulare[2].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Mortalitatea în CID este proporțională cu gradul de afectare a coagulării, precum și cu prognosticul afecțiunii de bază. Reducerea marcată a nivelurilor de antitrombină, la debutul șocului septic, poate fi un marker de prognostic nefavorabil, reflectând probabil amploarea lezării trombotice și permițând persistența statusului procoagulant. Rata de mortalitate raportată variază între 40 și 80% la pacienții cu sepsis sever, traumatisme sau arsuri[2].

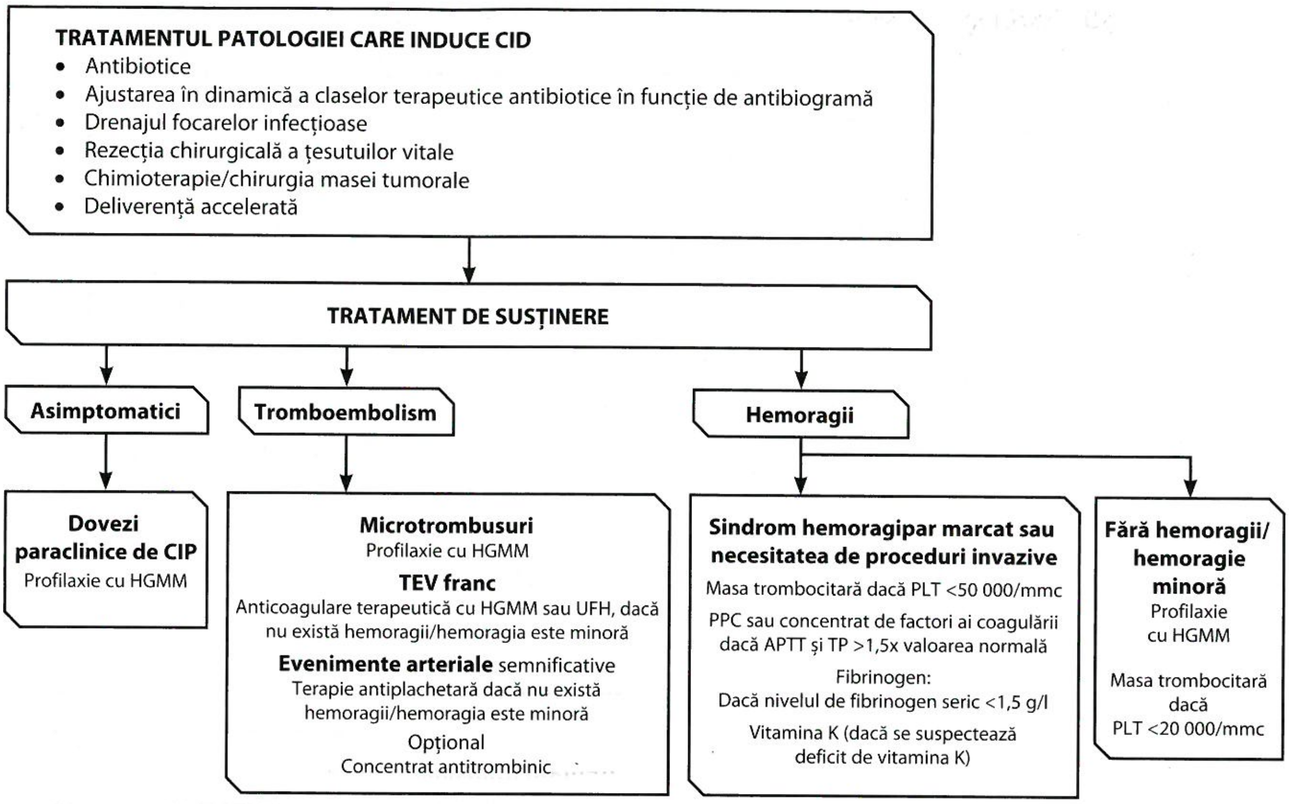

TRATAMENTUL PATOLOGIEI CARE INDUCE CID
• Antibiotice
• Ajustarea în dinamică a claselor terapeutice antibiotice în funcție de antibiogramă
• Drenajul focarelor infecțioase
• Rezecția chirurgicală a țesutuilor vitale
• Chimioterapie/chirurgia masei tumorale
• Deliverență accelerată
TRATAMENT DE SUSȚINERE
Asimptomatici
Tromboembolism
Hemoragii
Dovezi paraclinice de CIP
Profilaxie cu HGMM
Microtrombusuri
Profilaxie cu HGMM
TEV franc
Anticoagulare terapeutică cu HGMM sau UFH, dacă nu există hemoragii/hemoragia este minoră
Evenimente arteriale semnificative
Terapie antiplachetară dacă nu există hemoragii/hemoragia este minoră
Opțional
Concentrat antitrombinic
Sindrom hemoragipar marcat sau necesitatea de proceduri invazive
Masa trombocitară dacă PLT <50 000/mmc
PPC sau concentrat de factori ai coagulării dacă APTT și TP >1,5x valoarea normală
Fibrinogen:
Dacă nivelul de fibrinogen seric <1,5 g/l
Vitamina K (dacă se suspectează deficit de vitamina K)
Fără hemoragii/ hemoragie minoră
Profilaxie cu HGMM
Masa trombocitară dacă PLT <20 000/mmc

FIGURA 5. Sumarizarea managementului terapeutic în CID (adaptat după Adelborg et al. 2021)[3]
HGMM, heparină cu greutate moleculară mică; UFH, heparină nefracționată; TEV, tromboembolism venos; PPC, plasmă proaspătă congelată.

DE REȚINUT

- În CID, coagularea și fibrinoliza devin anormal și masiv activate, conducând la coagulare și fibrinoliză evolutive și la manifestări clinice complexe de sângerare și/sau tromboză.
- Cauzele cele mai frecvente de CID sunt sepsisul, malignitatea, traumatismele, precum și complicațiile obstetricale și hemolizele din reacțiile hemolitice acute transfuzionale.
- Setul de investigații în suspiciunea de CID ar trebui să includă hemoleucograma completă, un frotiu de sânge periferic, TP, aPTT, fibrinogenemia și dozarea D-dimerilor serici.
- CID este un diagnostic clinic și de laborator, bazat pe constatările de coagulopatie și/sau fibrinoliză într-un context clinic adecvat (sepsis, malignitate). Nu există un test de laborator patognomonic pentru acest diagnostic.
- Pivotul abordării terapeutice în CID este reprezentat de tratamentul afecțiunii care a declanșat CID.

Bibliografie

1. Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16037.
2. Evaluation and management of disseminated intravascular coagulation (DIC) in adults [Internet]. Wolters Kluwer © 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. 2023.
3. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British Journal of Haematology*. 2021;192(5):803-18.
4. Costello RAN, Sara M. Disseminated intravascular coagulation. 2023. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/#article-20610.s10.
5. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014;123(18):2768-76.link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366358/
6. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry Biokhimiia*. 2020;85(10):1178-90. link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590568/
7. Taylor FB Jr., Toh CH, Hoots WK, et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on T, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327-30. link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11816725

PARTEA a 6-a

Patologia metabolică

CAPITOLUL 55 **Diabetul zaharat** 861
Bogdan Timar, Alexandra Sima, Adina Braha, Laura Gaiță

Capitolul 55
Diabetul zaharat

Bogdan Timar, Alexandra Sima, Adina Braha, Laura Gaiță

Definiție

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă un grup de afecțiuni metabolice cronice, caracterizate de o trăsătură comună: hiperglicemia cronică. În ceea privește mecanismul de producere, acesta este complex, remarcându-se două defecte majore, predominante, reprezentate de deficitul secreției de insulină și perturbări ale acțiunii insulinei (insulinorezistență). Insulinorezistența se manifestă în special la nivelul țesuturilor muscular, adipos și hepatic[1].

Concomitent cu anomaliile metabolismului glucidic apar și anomalii ale metabolismelor proteic, lipidic, hidro-electrolitic și acido-bazic, care conduc, în cele din urmă, la o tulburare metabolică extrem de complexă.

Date epidemiologice

DZ reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel global prin prisma implicațiilor pe care le are la nivelul persoanelor afectate, al comunității și sistemelor de sănătate, precum și din punctul de vedere al prevalenței mari și cu o îngrijorătoare tendință de continuă creștere.

În ceea ce privește distribuția cazurilor de DZ, majoritatea cazurilor (aproximativ 90-95% din total) sunt reprezentate de DZ tip 2. Numărul de cazuri de DZ tip 1 reprezintă mai puțin de 5% din totalul cazurilor de DZ, diferența de câteva procente până la total fiind reprezentată de subtipuri rare de DZ, cum ar fi DZ de tip MODY (*mature-onset diabetes of the young*), LADA (*latent autoimmune diabetes of the adult*), DZ gestațional sau DZ secundar altor afecțiuni.

La nivel global, estimările indică aproximativ 537 de milioane de persoane cu DZ în anul 2021, iar prognozele indică o creștere a prevalenței DZ, în special pe seama DZ tip 2, cu aproximativ 46% până în 2045, când predicțiile indică 783 de milioane de persoane care vor avea DZ. Având în vedere că incidența cazurilor de DZ tip 2 este în strânsă legătură cu aderarea la un stil de viață preponderent sedentar, asociat unui aport energetic alimentar crescut, se estimează că cele mai importante creșteri ale prevalenței DZ vor apărea în regiunile în curs de dezvoltare, acele regiuni care sunt în curs de a adopta stilul de viață occidental (de exemplu Africa, unde se estimează o creștere a prevalenței cu 134% până în 2045, sau Orientul Mijlociu, cu o creștere a prevalenței cu 87%). În schimb, în regiunile care cuprind state dezvoltate din punct de vedere economic, ce au aderat deja în mare parte la stilul de viață occidental, se estimează creșteri mai reduse ale prevalenței DZ (de exemplu, Europa, cu o creștere a prevalenței până în 2045 de aproximativ 13%, sau America de Nord, cu aproximativ 24%).

În anul 2021 s-a estimat că 1,2 milioane de copii și adolescenți aveau DZ tip 1, respectiv 21,1 milioane de sarcini au fost afectate de hiperglicemie. În ceea ce privește prevalența prediabetului, se estimează că în 2021 existau 541 milioane de persoane cu scăderea toleranței la glucoză, iar 319 milioane cu alterarea glicemiei *à jeun*.

Comparând aceste date de prevalență cu datele statistice populaționale, rezultă o prevalență a DZ în populația adultă a globului de aproximativ 10,5%, ceea ce înseamnă că, la nivel mondial, la fiecare 10 persoane adulte, una are DZ. În ceea ce privește prevalența prediabetului, aceasta este de aproximativ 17%, iar hiperglicemia afectează aproximativ 16,7% din totalul sarcinilor[2].

Epidemiologia DZ în România

Estimările epidemiologice cu privire la prevalența și incidența DZ în țara noastră se înscriu în tendințele existente la nivel mondial. În Atlasul Federației Internaționale de Diabet, este prognozat că în România, în anul 2021 trăiau 1,2 milioane de persoane cu DZ, din care 21,3% erau cazuri de DZ nediagnosticat. Aceeași predicție estimează un număr de 635 000 de persoane cu scăderea toleranței la glucoză și 381 800 de persoane cu alterarea glicemiei *à jeun*[2].

Datele studiului epidemiologic PREDATORR (*PREvalence of DiAbeTes mellitus, prediabetes, overweight, Obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chronic kidney disease in Romania*), indică în perioada desfășurării acestuia (2012-2014) o prevalență a disglicemiei (prediabet sau DZ) în rândul populației adulte a țării noastre de 28,1%. În rândul acestora, prevalența DZ ajustată în funcție de vârstă și sex a fost de 11,6%, iar a prediabetului, de 16,5%[3].

În ceea ce privește epidemiologia DZ tip 1 în România, Atlasul Federației Internaționale de Diabet indică 2 200 de copii cu vârsta între 0 și 14 ani cu DZ tip 1, respectiv 3 900 de copii și adolescenți cu vârsta între 0 și 19 ani cu DZ tip 1[2]. Din punct de vedere al dinamicii evolutive și în ceea ce privește incidența cazurilor de DZ tip 1 în rândul copiilor (0-14 ani), au fost raportate creșteri semnificative în ultima perioadă (incidența fiind estimată la 13,3 la 1 000 în anul 2020, comparativ cu 11 la 1 000 în anul 2015)[4].

Cu privire la cazurile de DZ gestațional, nu există date specifice pentru țara noastră.

Etiopatogenie

Mai multe procese patogene sunt implicate în dezvoltarea DZ. Acestea variază de la distrugerea autoimună a celulelor β pancreatice, cu deficit de insulină în consecință, până la anomalii care duc la apariția fenomenului de insulinorezistență. Baza anomaliilor în metabolismul carbohidraților, lipidelor și proteinelor în DZ este acțiunea deficitară a insulinei asupra țesuturilor-țintă. Acțiunea deficitară a insulinei rezultă din secreția inadecvată de insulină și/sau sensibilitatea tisulară diminuată la insulină. Alterarea secreției de insulină și defectele în acțiunea insulinei coexistă frecvent la același pacient și adesea nu este clar care este cauza principală a hiperglicemiei.[5]

Diagnosticul unui anumit tip de diabet depinde adeseori de circumstanțele prezente în momentul diagnosticării, iar mulți indivizi cu DZ nu se încadrează ușor într-o singură clasă.

Diabetul poate fi clasificat în următoarele categorii generale:[5]

1. DZ de tip 1 (din cauza distrugerii autoimune a celulelor β pancreatice, care duce de obicei la deficit absolut de insulină, incluzând diabetul latent autoimun al adultului).
2. DZ de tip 2 (din cauza scăderii progresive a secreției de insulină, sub nivelul adecvat, de către celulele β, frecvent pe fondul insulinorezistenței).
3. Tipuri specifice de diabet din alte cauze, de exemplu, sindroame de diabet monogenic (cum ar fi diabetul neonatal și diabetul la maturitate la tineri), boli ale pancreasului exocrin (de exemplu, fibroza chistică și pancreatita) și induse de medicamente sau substanțe chimice (de exemplu, utilizarea glucocorticoizilor, în tratamentul HIV/SIDA sau după transplantul de organe).
4. DZ gestațional (diabet diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină, glicemia fiind în limite normale înainte de gestație).

DZ tip 1 și tip 2 sunt afecțiuni eterogene, în care prezentarea clinică și progresia bolii pot varia considerabil. Clasificarea este importantă pentru determinarea terapiei, dar unii indivizi nu pot fi clasificați clar ca având DZ tip 1 sau tip 2 în momentul diagnosticării. Paradigmele tradiționale ale DZ tip 2 care apare numai la adulți și ale DZ tip 1 numai la copii nu mai sunt valabile, deoarece ambele boli apar la ambele grupe de vârstă.[5]

Atât în DZ tip 1, cât și în DZ tip 2, diverși factori genetici și de mediu pot duce la pierderea progresivă a masei și/sau a funcției celulelor β, care se manifestă clinic sub forma hiperglicemiei. Odată ce apare hiperglicemia, persoanele cu orice formă de diabet sunt expuse riscului de a dezvolta aceleași complicații cronice, deși ratele de progresie pot diferi.[5]

Diabetul mediat imun

Această formă reprezintă 5-10% din cazurile de diabet și se datorează distrugerii autoimune mediate celular a celulelor β pancreatice. Markerii autoimuni includ autoanticorpii anti-celulele insulare și anti-GAD (decarboxilaza acidului glutamic, GAD65), împotriva insulinei, antigenului insular 2 (IA-2), IA-2β al tirozin-fosfatazei și transportorului de zinc 8.[6] Boala are asocieri puternice cu complexul major de histocompatibilitate (HLA), cu legături cu haplotipurile DQB1 și DRB1, iar screeningul genetic a fost utilizat în unele studii de cercetare pentru a identifica populațiile cu risc ridicat. Alelele specifice din aceste gene pot fi fie predictive, fie protectoare.[5]

S-au identificat trei stadii distincte ale DZ tip 1 (Tabelul 1)[6,7]. Rata de progresie depinde de vârsta la

TABELUL 1. Stadiile DZ tip 1

	Stadiul 1	Stadiul 2	Stadiul 3
Caracteristici	Autoimunitate	Autoimunitate	Autoimunitate
	Normoglicemie	Disglicemie	Hiperglicemie
	Asimptomatic	Asimptomatic	Simptomatic
Criterii clinice	Autoanticorpi pancreatici multipli	Autoanticorpi pancreatici multipli	Autoanticorpii se pot negativa
	Fără AGJ/STG	Prediabet	Diabet

AGJ, alterarea glicemiei *à jeun*; STG, scăderea toleranței la glucoză prima detectare a autoanticorpilor, numărul, specificitatea și titrul acestora. Glicemia și hemoglobina A1c cresc cu mult anterior debutului clinic al diabetului, făcând diagnosticul fezabil cu mult înainte de debutul cetoacidozei diabetice (CAD). Rata de distrugere a celulelor β este variabilă, fiind rapidă la unii indivizi (în special, dar nu exclusiv la sugari și copii) și lentă la alții (în principal, dar nu exclusiv adulți)[8,9].

Distrugerea autoimună a celulelor β are multipli factori genetici și este legată și de factorii de mediu, încă insuficient cunoscuți. Principalii factori de mediu, posibili declanșatori ai răspunsului autoimun, pot fi componente alimentare (de exemplu, anumite proteine din laptele de vacă), virusuri (Coxsackie A sau B, Echo, rubeolic, citomegalic, rotavirusuri, retrovirusuri etc.) și unele substanțe chimice (nitrozaminele și nitrozamidele din alimentele conservate prin afumare). Factorii alimentari ce pot crește riscul de declanșare a răspunsului imun și, implicit, DZ tip 1 pot fi introducerea laptelui de vacă la copilul cu vârsta sub 4 luni, administrarea precoce la sugar a alimentelor cu gluten ori carențele de vitamină D sau de nicotinamidă.[1]

Deși pacienții nu au de obicei obezitate atunci când sunt diagnosticați cu DZ tip 1, obezitatea este din ce în ce mai frecventă în populația generală; ca atare, obezitatea nu ar trebui să excludă testarea pentru DZ tip 1. Persoanele cu DZ tip 1 sunt predispuse și la alte tulburări autoimune, precum tiroidita Hashimoto, boala Graves, boala celiacă, boala Addison, vitiligo, hepatita autoimună, miastenia gravis și anemia pernicioasă. DZ tip 1 poate fi asociat cu sindroame autoimune poliglandulare monogenice.[1]

Introducerea imunoterapiei pentru tratamentul cancerului poate duce la evenimente adverse neașteptate, inclusiv la activarea sistemului imunitar, care determină boala autoimună. Poate debuta fulminant DZ tip 1, cu cetoacidoză diabetică și valori scăzute sau nedetectabile ale peptidului C, ca marker al funcției endogene a celulelor β.[11,12] Mai puțin de jumătate dintre acești pacienți au autoanticorpi specifici DZ tip 1, sugerând o altă cale patogenă posibilă.

Diabetul zaharat tip 1 idiopatic

Unele forme de DZ tip 1 nu au etiologii cunoscute. Acești pacienți au insulinopenie permanentă și sunt predispuși la cetoacidoză diabetică (CDA), dar nu au nicio dovadă de autoimunitate împotriva celulelor β pancreatice. Totuși, doar o minoritate dintre pacienții cu DZ tip 1 se încadrează în această categorie.[13] Această formă de diabet este puternic moștenită și nu este asociată cu antigenul leucocitar uman (HLA).

Diabetul zaharat tip 2

DZ tip 2 reprezintă 90-95% din totalul cazurilor de DZ. Această formă cuprinde indivizi care au deficit relativ de insulină și rezistență periferică la insulină. Cel puțin inițial, și adesea de-a lungul vieții, este posibil ca aceste persoane să nu aibă nevoie de tratament cu insulină pentru a supraviețui.

Factorii de risc

Factorii de risc ai DZ tip 2 includ o combinație de factori genetici, metabolici și de mediu care interacționează unul cu celălalt, contribuind la prevalența acestuia. Deși predispoziția individuală la DZ tip 2 din cauza factorilor de risc nemodificabili (etnie și antecedente familiale/predispoziție genetică) are o bază genetică puternică, dovezile din studii epidemiologice sugerează că multe cazuri de DZ tip 2 pot fi prevenite prin îmbunătățirea principalilor factori de risc modificabili (obezitate, sedentarism și o dietă nesănătoasă)[14,15].

Factorii de risc pentru a dezvolta DZ tip 2 sunt:[16]

- supraponderalitatea sau obezitatea;
- vârsta ≥35 de ani; copiii și adolescenții pot să dezvolte și ei DZ tip 2, dar riscul crește proporțional cu vârsta;
- istoricul familial de diabet;
- etniile afro-americană, amerindiană, americano-asiatică, hispanică;
- lipsa activităților fizice, din cauza limitărilor fizice, a stilului de viață sedentar sau a unui loc de muncă care necesită poziție șezândă perioade lungi;
- prediabetul;
- stresul psihic;
- istoricul de diabet gestațional sau nașterea unui copil cu greutatea peste 4 kg.

Indicele de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m^2 este cel mai puternic predictor al DZ tip 2[17,18] și este asociat cu anomalii metabolice ce determină insulinorezistență[19]. Stilul de viață sedentar este un alt factor de risc pentru DZ tip 2, conform *Women's Health Study* și *Kuipio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study*, care au arătat o reducere de 34% și 56% a apariției DZ tip 2 la participanții care merg pe jos 2-3 ore pe săptămână, respectiv, cel puțin 40 de minute pe săptămână[20,21]. Activitatea fizică nu doar îmbunătățește sensibilitatea țesuturilor la insulină și utilizarea glucozei, dar poate ameliora sau chiar inversa inflamația și stresul oxidativ, care sunt factori predispozanți pentru DZ tip 2.[22]

Mecanismele patogenice în diabetul zaharat tip 2

Spre deosebire de DZ tip 1, în DZ tip 2 nu are loc distrugerea autoimună a celulelor β. În Tabelul 2 se regăsesc principalele caracteristici ale DZ tip 2, comparativ cu DZ tip 1. La baza etiopatogeniei DZ tip 2 se regăsesc următoarele mecanisme (Fig. 1):

TABELUL 2. Principalele diferențe între DZ tip 1 și DZ tip 2[1]

Caracteristici	DZ tip 1	DZ tip 2	Observații
Vârsta la debut	De regulă <30 de ani	De obicei >40 de ani	Doar vârsta nu mai poate fi considerată un criteriu suficient de diagnostic diferențial
Tendința la cetoză	Mare	Rară, dar posibilă	DZ tip 2 – cetoacidoza (infecții, sindrom coronarian acut, pancreatită etc.)
Tabloul clinic	Semne clinice evidente, intense	Variabil	
Greutatea corporală	Normo- sau subponderalitate	Obezitate (80%)	Prezența obezității nu infirmă DZ tip 1
Insulinemia	Deficit absolut, sever	Variată (↓, normală sau ↑)	Se poate doza insulinemia sau peptidul C
ICA și anti-GAD65	Pozitivi	Negativi	În DZ tip 1 se pot negativa în evoluție
Asocierea cu alte boli autoimune	Da	Nu	
Tratamentul cu insulină	Indispensabil, obligatoriu	Uneori (DZ insulino-necesitant)	

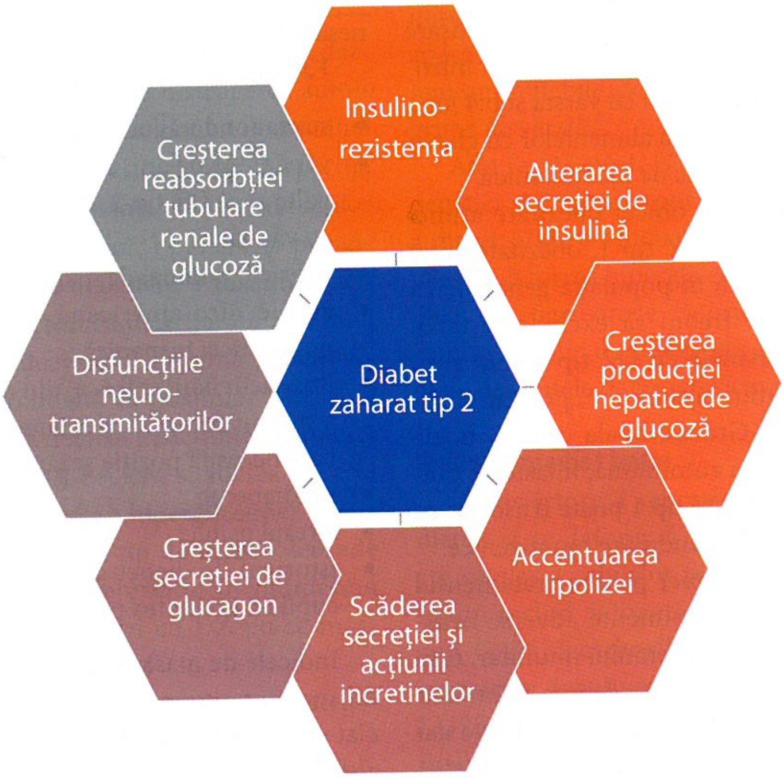

Insulino-rezistența
Alterarea secreției de insulină
Creșterea producției hepatice de glucoză
Accentuarea lipolizei
Scăderea secreției și acțiunii incretinelor
Creșterea secreției de glucagon
Disfuncțiile neuro-transmitățorilor
Creșterea reabsorbției tubulare renale de glucoză
Diabet zaharat tip 2

FIGURA 1. Principalele mecanisme patogenice din diabetul zaharat tip 2

- insulinorezistența;
- alterarea secreției de insulină;
- glucotoxicitatea;
- lipotoxicitatea;
- scăderea secreției și acțiunii incretinelor;
- creșterea secreției de glucagon;
- creșterea reabsorbției tubulare renale de glucoză;
- disfuncții ale neurotransmițătorilor.

Insulinorezistența

Insulinorezistența se definește prin scăderea efectului insulinei și este cauzată de scăderea sensibilității la insulină a țesuturilor muscular, adipos și hepatic, ca urmare a unor defecte la nivel de receptor și post-receptor. Obezitatea și inactivitatea fizică sunt factori majori în creșterea prevalenței DZ tip 2 la nivel mondial[23] și sunt asociate cu insulinorezistența[24]. Pacienții fără obezitate sau supraponder după criteriile tradiționale de greutate pot avea un procentaj crescut de grăsime corporală, distribuită predominant în regiunea abdominală. În obezitate există un număr diminuat de receptori și o afinitate mai redusă a acestora pentru insulină.[24] Insulinorezistența poate fi detectată la persoanele cu toleranță normală la glucoză, care prezintă un risc mai mare de a dezvolta DZ tip 2, cu 10-20 de ani înainte de diagnosticarea bolii.[25]

Dietele bogate în carbohidrați cu absorbție rapidă au drept rezultat creșterea glicemiei și a insulinemiei,[23] iar depunerea de grăsime în ficat și mușchi crește insulinorezistența la nivelul acestor țesuturi.[24] Acești factori cresc necesarul de insulină și, pe termen lung, pot duce la insuficiența progresivă a celulelor β.[23,24] Transportul de glucoză în mușchiul scheletic, stimulat de insulină, este mecanismul principal de eliminare a încărcăturii exogene de glucoză.[26]

Transportorul major implicat în absorbția glucozei în mușchii scheletici, transportorul de glucoză 4 (GLUT4),[26] este, de asemenea, exprimat în adipocite și mușchiul cardiac și este responsabil de absorbția de glucoză stimulată de insulină în aceste țesuturi.[27] Insulina și exercițiile fizice stimulează în mod acut translocarea GLUT4 în membrana celulelor musculare, ducând la creșterea absorbției de glucoză.[26,27] La pacienții cu DZ tip 2, mușchiul scheletic este rezistent la acțiunile insulinei din cauza defectelor de semnalizare a insulinei și, adesea, a nivelului scăzut de activitate fizică.[28] Aceasta duce la scăderea absorbției de glucoză, care contribuie la dezvoltarea hiperglicemiei.

Alterarea secreției de insulină

În DZ tip 2, insulinemia poate fi normală, scăzută sau crescută. Deteriorarea acțiunii insulinei și a funcției celulelor β pancreatice apare foarte devreme în dezvoltarea DZ tip 2.[29] În plus, în momentul diagnosticării DZ tip 2, până la 80% din celulele β pancreatice prezintă, de regulă, funcție alterată.[24]

Au fost identificate gene asociate cu alterarea secreției și acțiunii insulinei la pacienții cu DZ tip 2, inclusiv variante genetice asociate cu dezvoltarea pancreatică, stocarea și secreția de insulină.[30] Odată cu insulinorezistența apare o creștere a necesarului de biosinteză și eliberare de insulină. Polimorfismul genetic la pacienții predispuși la DZ tip 2 determină eșecul celulei β de a se adapta la cererea crescută de insulină.[31]

Numeroase studii au demonstrat o scădere, legată de vârstă, a funcției celulelor β și a secreției de insulină.[32] Acest lucru este în concordanță cu prevalența crescută a DZ tip 2 odată cu îmbătrânirea.[33]

Glucotoxicitatea

Expunerea cronică la hiperglicemie afectează funcția celulelor β pancreatice și secreția de insulină. Mecanismele implicate în glucotoxicitate rămân să fie elucidate, dar probabil implică afectarea expresiei genei insulinei, stresul oxidativ cronic și apoptoza.[34] Ficatul este principalul organ responsabil de producerea de glucoză.[32] Producția și eliberarea hepatică de glucoză în circulație provin atât din gluconeogeneză, cât și din glicogeneză.[35,36] La pacienții cu DZ tip 2, ficatul produce în exces glucoză, deoarece devine rezistent la efectele supresoare ale insulinei.[24] Și alți factori, cum ar fi lipsa suprimării secreției postprandiale de glucagon din celulele α pancreatice la pacienții cu DZ tip 2,[37] glucagonul circulant crescut și sensibilitatea sporită a ficatului la glucagon, contribuie la creșterea producției hepatice de glucoză.[24]

Lipotoxicitatea

Concentrațiile plasmatice crescute de acizi grași liberi afectează secreția de insulină la pacienții cu risc de a dezvolta DZ tip 2.[38,39] Excesul de acizi grași liberi în celulele β duc la creșterea stresului oxidativ și la apoptoză.[40]

La pacienții cu DZ tip 2, adipocitele sunt rezistente la efectul antilipolitic al insulinei, ducând la creșterea acizilor grași liberi circulanți. Creșterile cronice ale acizilor grași liberi stimulează gluconeogeneza, induc rezistența hepatică și musculară la insulină și afectează secreția de insulină.[41] Aceste modificări induse de lipide în DZ tip 2 fac parte dintr-o constelație de modificări induse de excesul de acizi grași liberi, numită lipotoxicitate.[40] Țesutul adipos disfuncțional produce cantități excesive de citokine inflamatoare și aterogene, care pot induce rezistență la insulină, și concomitent nu reușește să secrete în mod adecvat adipocitokine sensibilizante la insulină.[41]

Recent, cercetările s-au concentrat pe „grăsimea brună“, un țesut adipos foarte activ din punct de vedere metabolic, considerat anterior a fi prezent doar la mamiferele mici și la nou-născuți, având rol în producția de căldură indusă de frig sau de dietă.[42] Cu toate acestea, studii recente au arătat că țesutul adipos brun este prezent și la persoanele adulte.[43-46] Spre deosebire de țesutul adipos alb, care stochează excesul de energie sub formă de trigliceride,[42] țesutul adipos brun folosește mici vacuole de trigliceride intracelulare ca sursă principală de energie pentru a produce căldură.[47] S-a demonstrat că masa de grăsime brună este direct legată de rata metabolică în repaus[44] și invers corelată cu vârsta, grăsimea corporală totală și indicele de masă corporală.[43,44,47] În plus, s-a dovedit că exercițiile fizice induc transformarea țesutului adipos alb în cel brun.[48] Aceste descoperiri sugerează că țesutul adipos brun poate juca un rol important în metabolismul energetic și în controlul greutății corporale. Totuși, rolul țesutului adipos brun în patogeneza DZ tip 2 este neclar.

Disfuncțiile neurotransmițătorilor

Insulina poate traversa bariera hemato-encefalică și, prin modularea expresiei diferitelor neuropeptide implicate în aportul alimentar, poate suprima apetitul.[49] La pacienții cu DZ tip 2, creierul poate deveni rezistent la insulină, astfel încât efectul inhibitor al insulinei asupra apetitului se pierde.[49] De fapt, rezistența centrală la insulină se poate dezvolta la persoanele cu risc de DZ tip 2 care altfel sunt sănătoase.[50]

Amilina, o peptidă sintetizată și co-secretată cu insulina din celulele β, scade aportul de alimente[51] prin sensibilizarea zonei postrema și a nucleului tractului solitar la alte semnale metabolice care scad aportul alimentar, cum ar fi colecistokinina și glucoza.[52] De asemenea, încetinește golirea gastrică și reduce eliberarea de glucagon postprandial.[51] La pacienții cu DZ tip 2, pe măsură ce funcția celulelor β scade progresiv, secreția de amilină este redusă, iar efectele sale producătoare de sațietate scad.[51]

Leptina și grelina sunt alți doi hormoni care acționează central, controlând aportul alimentar și homeostazia greutății corporale. Leptina este produsă și secretată în principal de adipocite,[53] iar concentrația sa în sânge este proporțională cu procentajul de grăsime corporală.[54] Un efect major al leptinei este reducerea aportului alimentar și a greutății corporale, acționând asupra zonelor din hipotalamus implicate în comportamentul de hrănire și echilibrul energetic.[55] Mulți indivizi cu DZ tip 2 sunt obezi, au niveluri circulante ridicate de leptină și sunt rezistenți la leptina exogenă.[53] Deși leptina exogenă previne rezistența la insulină la modelele animale de DZ,[56] tratamentul pacienților obezi cu DZ tip 2 nu a îmbunătățit sensibilitatea la insulină.[57]

Grelina este secretată în principal de stomac în timpul postului sau al restricției calorice și acționează în sistemul nervos central, promovând aportul de alimente.[58] Grelina și receptorul său sunt prezenți și în celulele insulelor pancreatice.[59,60] La oamenii sănătoși, grelina exogenă reduce secreția de insulină[61,62] și provoacă hiperglicemie.[61,62] Într-un studiu populațional, concentrațiile plasmatice scăzute de grelină au fost asociate cu concentrații crescute de insulină *à jeun*, rezistență la insulină și o prevalență crescută a DZ tip 2.[63]

Scăderea secreției și acțiunii incretinelor

Peptida asemănătoare glucagonului-1 (GLP-1) și polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză (GIP) sunt hormoni (incretine) eliberați de tractul gastrointestinal ca răspuns la ingestia de nutrienți.[64] GLP-1 și GIP acționează asupra celulelor β, stimulând eliberarea de insulină, și sunt responsabile de până la 60% din secreția de insulină postprandial.[65] GLP-1 promovează și sațietatea, încetinește golirea gastrică și inhibă secreția de glucagon, reducând astfel producția hepatică de glucoză.[66] Pacienții cu DZ tip 2 au secreție de GLP-1 afectată și răspuns redus la GIP.[65] Acest lucru conduce la creșterea motilității gastrointestinale, scăderea secreției de insulină dependentă de glucoză, creșterea secreției de glucagon și creșterea eliberării hepatice de glucoză, toate acestea afectând negativ controlul glicemic.

Creșterea reabsorbției tubulare renale de glucoză

În condiții normale, mai mult de 99% din glucoza filtrată de rinichi este reabsorbită în tubul proximal.[67] Cea mai mare parte a glucozei este reabsorbită de cotransportorul 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), împreună cu un transportor de glucoză facilitator, GLUT2.[67] Odată ce concentrațiile plasmatice de glucoză depășesc pragul renal de reabsorbție (aproximativ 180 mg/dl la persoanele sănătoase), glucoza începe să apară în urină.[68] Un studiu recent a demonstrat creșterea capacității rinichiului de a reabsorbi glucoza la pacienții cu DZ tip 2 în comparație cu persoanele sănătoase.[69] Prin urmare, la pacienții cu DZ tip 2, rinichii reabsorb glucoza în exces și o returnează în circulație, agravând hiperglicemia.

Ficatul și rinichii sunt singurele organe care posedă enzimele necesare pentru gluconeogeneză și care ulterior eliberează glucoză nou-formată în circulație.[35] În starea postabsorbtivă (de post), la oamenii sănătoși, gluconeogeneza renală reprezintă aproximativ 20% din glucoza totală eliberată în circulație, ficatul contribuind cu restul.[35,70] S-a sugerat că sinteza renală a glucozei este crescută la pacienții cu DZ tip 2 în comparație cu persoanele sănătoase.[71] Prin urmare, la pacienții cu DZ tip 2, rinichii pot exacerba și mai mult hiperglicemia, prin reabsorbția continuă a glucozei și producția crescută de glucoză.

DE REȚINUT

- DZ tip 1 poate debuta la indivizii predispuși genetic, în condițiile unor factori de mediu sau alimentari predispozanți, la care se declanșează un proces autoimun, în urma căruia are loc distrugerea celulelor β pancreatice, cu deficit absolut de insulină.
- Insulinemia este sever scăzută sau absentă în DZ tip 1, respectiv normală, scăzută sau crescută în DZ tip 2.
- În apariția DZ tip 2 sunt implicați factori de risc modificabili (excesul ponderal, inactivitatea fizică, stresul psihic) și nemodificabili (genetici, vârsta, etnia).
- Principalele mecanisme patogenice implicate în patogenia DZ tip 2 sunt insulinorezistența, alterarea secreției de insulină și exacerbarea producției hepatice de glucoză, pe lângă lipotoxicitate, scăderea secreției și acțiunii incretinelor, creșterea secreției de glucagon, creșterea reabsorbției tubulare renale de glucoză, disfuncții ale neurotransmițătorilor.

Tabloul clinic

În funcție de tipul și severitatea DZ, pacienții pot prezenta diverse simptome ce reflectă efectele glicemiei crescute asupra diferitelor organe și sisteme. Aceste simptome apar brusc în DZ de tip 1, pe când tabloul clinic în DZ tip 2 poate să se dezvolte adesea lent, de-a lungul multor ani.

Semnele hipocratice ale DZ sunt:[1,72]

- Poliurie, mai ales nocturnă, se caracterizează prin diureză >2 litri/zi, prin mecanism osmotic, fiind cauzată de hiperglicemie. La nivel renal se excretă parțial excesul de glucoză împreună cu apă și electroliți, rezultând urinare frecventă și cu volum mare. În dezechilibrele glicemice marcate poate depăși 5 litri/zi.
- Polidipsie, se însoțește de xerostomie și senzația imperioasă de sete, din cauza deshidratării și pierderii de lichide și electroliți cauzate de poliurie. Organismul încearcă să compenseze pierderea de lichide prin stimularea setei și creșterea aportului de apă.
- Scădere ponderală involuntară, din cauza pierderii de lichide, a masei musculare și a țesutului adipos, produse de poliurie, polifagie și hipercatabolism. Organismul descompune depozitele de proteine și grăsimi pentru a oferi surse alternative de energie, atunci când glucoza nu este disponibilă sau utilizată. Este un semn de insulinopenie marcată.

Alte simptome includ:

- Astenie, fatigabilitate, scăderea forței fizice și intelectuale, scăderea energiei și a rezistenței din cauza metabolismului afectat al glucozei și disfuncției celulare determinate de deficiența sau rezistența la insulină. Organismul se confruntă cu lipsa de energie și oxigen în țesuturi, ceea ce duce la slăbiciune și oboseală.
- Polifagia, foamea crescută, din cauza lipsei de utilizare a energiei de către celule, cauzată de deficiența sau rezistența la insulină. Organismul încearcă să compenseze deficitul energetic prin stimularea foamei și creșterea aportului alimentar.
- Semne ale complicațiilor acute sau cronice degenerative: tulburări de vedere, claudicație intermitentă, parestezii, gangrenă a membrelor inferioare.
- Iritabilitate, modificări ale dispoziției.
- Semne ale complicațiilor infecțioase.

Simptomele DZ tip 1 apar foarte repede, adesea în câteva săptămâni, deoarece pancreasul încetează să producă insulină. Debutul este de obicei rapid și sever, iar pacienții pot prezenta cetoacidoză diabetică (CAD), o complicație care pune viața în pericol, caracterizată de hiperglicemie, corpi cetonici în sânge și urină, acidoză metabolică, deshidratare, dezechilibru electrolitic, greață, vărsături, dureri abdominale, halenă acetonemică, hiperventilație, stare mintală alterată și uneori comă. Alte simptome ale DZ tip 1 includ: vedere neclară, ca urmare a modificării formei cristalinului și a indicelui de refracție, cauzate de hiperglicemie, piele și mucoase deshidratate, prurit sau infecții fungice cutanate, infecții recurente din cauza funcției imune afectate, vindecarea întârziată a leziunilor cutanate ca urmare a alterării reparării tisulare, neuropatie periferică datorată leziunilor nervoase.

Copiii cu DZ tip 1 prezintă adesea la debut simptomele caracteristice ale poliuriei/polidipsiei, iar aproximativ jumătate prezintă CAD.[73-75] Debutul DZ tip 1 poate fi mai variabil la adulți; este posibil ca ei să nu aibă simptomele clasice observate la copii și să prezinte remisiune temporară, datorată scăderii necesarului de insulină[76-78.] Caracteristicile cele mai utile în diferențierea DZ tip 1 includ vârsta mai mică la diagnosticare (<35 de ani), cu IMC mai scăzut (<25 kg/m^2), pierderea neintenționată în greutate, CAD și glicemia >360 mg/dl (20 mmol/l) la prezentare.[79] Ocazional, pacienții cu DZ tip 2 pot prezenta CAD[80,81], în special minoritățile etnice și rasiale.[82]

Debutul DZ tip 2 este de obicei gradual, iar pacienții pot să fie asimptomatici ani de zile sau să prezinte simptome nespecifice, precum oboseală, stare de rău, cefalee sau infecții recurente. Unii pacienți pot să dezvolte stare hiperglicemică hiperosmolară (HHS), o complicație gravă caracterizată de niveluri extrem de ridicate ale glicemiei (>600 mg/dl), hiperosmolalitate (>320 mOsm/kg), deshidratare, alterarea statusului mintal, convulsii, comă și deces. Alte simptome ale DZ de tip 2 includ *acanthosis nigricans* (pliurile pielii de culoare mai închisă și indurate, semn al rezistenței la insulină), candidoză (infecție fungică a cavității bucale sau a organelor genitale din cauza valorilor glicemice crescute), disfuncție erectilă (impotență) din cauza leziunilor vasculare sau nervoase, retinopatie (lezarea retinei) ca urmare a complicațiilor microvasculare, nefropatie (lezarea rinichilor) cauzată de complicațiile microvasculare și bolile cardiovasculare (infarct sau accident vascular cerebral) din cauza complicațiilor macrovasculare.[1]

Simptomele DZ gestațional sunt similare cu cele ale DZ de tip 2, dar pot fi mascate de modificările fiziologice normale ale sarcinii. Unele complicații specifice ale DZ gestațional includ preeclampsia (hipertensiune arterială și proteinurie în timpul sarcinii), macrosomia (greutate mare la naștere), hipoglicemia la nou-născut.[1,72]

DE REȚINUT

- Semnele hipocratice ale DZ sunt poliuria, polidipsia și scăderea ponderală involuntară.
- Scăderea ponderală involuntară este un semn de insulinopenie marcată în DZ.
- Simptomatologia în DZ diferă în funcție de tipul de diabet, debutul în DZ tip 1 este de obicei rapid și sever, iar pacienții pot prezenta CAD. În DZ tip 2, tabloul clinic apare de obicei gradual și este discret, fiind posibil ca pacienții să fie asimptomatici ani de zile sau să prezinte simptome nespecifice.

Investigații paraclinice

Evaluarea completă a pacientului cu DZ include efectuarea anamnezei și a examenului clinic, alături de un set de investigații de laborator recomandate, după caz, la prima vizită medicală, la fiecare control ulterior, o dată pe an sau la un interval de timp selectat în funcție de comorbidități și complicații.

Diagnosticul DZ se bazează pe valorile glicemiei *à jeun*, ale glicemiei din orice moment al zilei, ale glicemiei la două ore în cadrul testului de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO) sau ale hemoglobinei A1c (HbA1c). Mai multe detalii referitoare la diagnosticul pozitiv și cel diferențial vor fi prezentate în subcapitolele următoare. Evaluarea controlului glicemic în cadrul vizitelor medicale periodice include măsurarea glicemiei *à jeun*, a glicemiei postprandiale și, nu în ultimul rând, a HbA1c, recomandată a se doza, ideal, odată la 3 luni.

Alături de investigațiile menționate anterior, se recomandă efectuarea periodică – anual sau mai frecvent, în funcție de particularitățile pacientului – a profilului lipidic complet (colesterolul total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceridele), a transaminazelor, creatininei serice (cu calcularea ratei filtrării glomerulare estimate), a raportului albumină/creatinină urinară, a vitaminei B_{12} în cazul pacienților tratați cu metformină, a testelor de evaluare a funcției tiroidiene și a potasemiei, în special în cazul pacienților cu hipertensiune arterială tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi[83-85].

În ceea ce privește diferențierea tipului de diabet, în unele cazuri poate fi necesară determinarea valorii peptidului C – care face legătura între lanțurile alfa și beta ale proinsulinei, clivat în formarea moleculei de insulină și reprezinând un indicator al insulinosecreției endogene – sau a autoanticorpilor antipancreatici (anti-decarboxilaza acidului glutamic – GAD65, anti-insulină, anti-tirozinfosfatază – IA-2 și IA-2β și anti-transportorul de zinc 8), pentru excluderea etiologiei autoimune a DZ[83,86].

Alte investigații paraclinice care pot fi recomandate în cazul pacienților cu DZ sunt cele discutate în subcapitolul *Complicații*. În cazul complicațiilor acute metabolice ale DZ, se recomandă efectuarea hemoleucogramei și a examenului sumar de urină, dozarea cetonemiei sau a cetonuriei, a ionogramei și parametrilor ASTRUP, iar în cazul complicațiilor cronice degenerative, alături de examinarea clinică, examenul fundului de ochi, examenul piciorului pentru boală arterială periferică sau neuropatie, efectuarea ecografiei carotidiene și a indicelui gleznă-braț, se recomandă efectuarea electrocardiogramei (ECG) și a vitezei de conducere nervoasă[83-86].

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de DZ se stabilește pe baza investigațiilor de laborator, ce includ măsurători ale glicemiei *à jeun*, ale glicemiei din orice moment al zilei, ale glicemiei la două ore în cadrul testului de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO) sau ale hemoglobinei A1c (HbA1c), toate efectuate din plasmă.

Determinarea glicemiei *à jeun* se realizează în urma unui post alimentar de cel puțin 8 ore, iar o valoare ≥126 mg/dl (7 mmol/l) stabilește diagnosticul de DZ. În cazul TTGO, probă în care pacientul ingerează în curs de cel mult 5 minute o soluție de 75 g glucoză anhidră dizolvată în 250-300 ml de apă, o valoare a glicemiei la două ore ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) stabilește diagnosticul de DZ. Totodată, o valoare a HbA1c ≥6,5% (48 mmol/mol) indică diagnosticul de DZ. Este important de menționat, în plus, faptul că în absența unei hiperglicemii inechivoce, este necesară repetarea testelor menționate anterior, din aceeași probă sau din două probe diferite. Nu în ultimul rând, în prezența simptomelor clasice de hiperglicemie, o valoare ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) în orice moment al zilei confirmă diagnosticul de DZ. Aceste simptome includ poliuria (diureza >2 000 ml/24 ore), polidipsia (creșterea consumului de lichide), scăderea ponderală – considerate semnele hipocratice ale DZ – alături de astenie, fatigabilitate, polifagie sau semne ale complicațiilor acute ori cronice. În ceea ce privește circumstanțele de diagnosticare, acesta se recomandă a se realiza activ, prin screeningul persoanelor cu risc crescut de apariție a DZ. Cu toate acestea, deseori diagnosticul este unul întâmplător, cu ocazia efectuării unor investigații de laborator, în prezența complicațiilor, simptomelor sau semnelor clinice caracteristice[83-86].

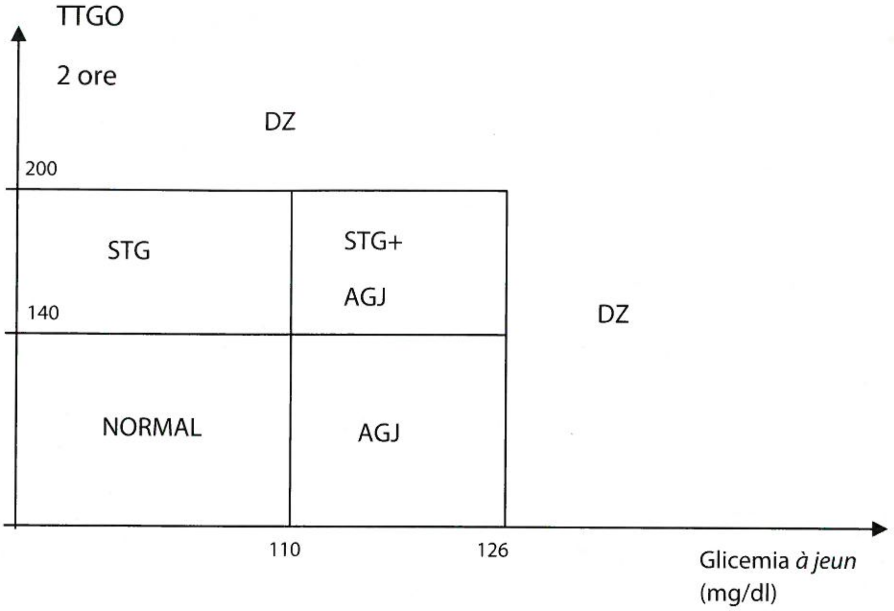


FIGURA 2. Categoriile de toleranță la glucoză în funcție de glicemia *à jeun* și glicemia la două ore în cursul TTGO (AGJ, alterarea glicemiei *à jeun*; DZ, diabet zaharat; STG, scăderea toleranței la glucoză)

Se recomandă ca screeningul DZ în cazul adulților asimptomatici cu risc să se efectueze anual la persoanele cu prediabet, o dată la cel mult 3 ani la femeile diagnosticate anterior cu diabet gestațional, la persoanele cu infecție HIV (virusul imunodeficienței umane) și, în absența acestor condiții patologice, după vârsta de 35 de ani, o dată la cel mult 3 ani sau mai frecvent, în funcție de particularitățile pacientului, riscul acestuia și rezultatele obținute anterior. În cazul screeningului la pacienți asimptomatici, se pot utiliza chestionare de evaluare a riscului de a dezvolta DZ sau calculatoare de risc validate (ADA – *American Diabetes Association Risk Test*, FINDRISC – *Finnish Diabetes Risk Score*). Testarea, ce include determinarea glicemiei *à jeun*, a glicemiei la două ore în cadrul testului de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO) sau a hemoglobinei A1c (HbA1c), toate efectuate din plasmă, se recomandă la adulții obezi sau supraponderali (cu IMC ≥25 kg/m^2), cu unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:

- rudă de gradul I cu DZ;
- grup etnic/rasial cu risc înalt de dezvoltare a DZ (afro-americani, hispanici, amerindieni etc.);
- istoric de boli cardiovasculare;
- hipertensiune arterială (>140/90 mm Hg) sau terapie antihipertensivă;
- HDL-colesterolul <35 mg/dl (0,9 mmol/l) și/sau trigliceridele >250 mg/dl (2,82 mmol/l);
- sedentarism;
- femei cu sindromul ovarelor polichistice;
- alte condiții clinice asociate cu insulinorezistență (de exemplu, obezitate marcată, *acanthosis nigricans*)[83,84].

Diagnosticul de prediabet se stabilește pe baza investigațiilor de laborator, care includ măsurători ale glicemiei *à jeun*, ale glicemiei la două ore în cadrul testului de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO) sau ale hemoglobinei A1c (HbA1c), toate efectuate din plasmă. O glicemie *à jeun* de 110-125 mg/dl (sau 100-125 mg/dl – 5,6-6,9 mmol/l, conform criteriilor *American Diabetes Association*), denumită și alterarea glicemiei *à jeun*, încadrează pacientul în categoria prediabet. O glicemie la două ore din cursul TTGO de 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l), denumită și scăderea toleranței la glucoză, încadrează, la rândul său, pacientul în categoria prediabet, ca și asocierea cu alterarea glicemiei *à jeun*. Nu în ultimul rând, o valoare a HbA1c de 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) stabilește diagnosticul de prediabet[83-86].

Sistematizarea diagnosticului de prediabet sau DZ prin efectuarea TTGO poate fi observată în Fig. 2[86].

Diagnosticul de diabet gestațional se poate stabili în două moduri diferite – strategia într-o etapă sau cea în două etape – fără să existe până în prezent un consens asupra strategiei de elecție. Momentul în care se recomandă testarea este în săptămânile 24-28 de sarcină în cazul femeilor care nu au fost diagnosticate anterior cu DZ.

Strategia într-o etapă presupune efectuarea unui TTGO cu 75 g de glucoză, cu dozarea glicemiei plasmatice *à jeun*, la o oră și la două ore, iar diagnosticul de diabet gestațional se stabilește dacă este atins sau depășit oricare dintre următoarele praguri: glicemia *à jeun* ≥92 mg/dl (5,1 mmol/l), glicemia la o oră ≥180 mg/dl (10 mmol/l) sau glicemia la două ore ≥153 mg/dl (8,5 mmol/l).

Strategia în două etape presupune efectuarea inițială a TTGO cu 50 g de glucoză, cu dozarea glicemiei plasmatice la o oră. În cazul în care glicemia depășește valoarea de 130 mg/dl (sau 135 mg/dl sau 140 mg/dl, conform criteriilor din ghiduri diferite) se va trece la a doua etapă, cu un TTGO cu 100 g de glucoză, cu dozarea glicemiei *à jeun*, la o oră, la două ore și la trei ore. Dacă oricare două dintre următoarele praguri sunt atinse sau depășite, se stabilește diagnosticul de diabet gestațional: glicemia *à jeun* ≥95 mg/dl (5,3 mmol/l), glicemia la o oră ≥180 mg/dl (10 mmol/l), glicemia la două ore ≥155 mg/dl (8,6 mmol/l) sau glicemia la trei ore ≥140 mg/dl (7,8 mmol/l)[83,84].

DE REȚINUT

- Diagnosticul de DZ se stabilește pe baza următoarelor criterii:
  1. **Glicemia *à jeun* ≥126 mg/dl** (7 mmol/l), după un repaus alimentar de minimum 8 ore*;

  sau

  2. **Glicemia la două ore în cursul TTGO ≥200 mg/dl** (11,1 mmol/l); testul trebuie efectuat folosind o încărcare de glucoză ce conține echivalentul a 75 g de glucoză anhidră dizolvată în apă*;

  sau

  3. **HbA1c ≥6,5%** (48 mmol/mol)*;

  sau

  4. În cazul unui pacient cu simptome clasice de hiperglicemie, o **glicemie întâmplătoare ≥200 mg/dl** (11,1 mmol/l).

** În absența unei hiperglicemii inechivoce, pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare două rezultate modificate din aceeași probă sau din probe distincte.*

Clasificarea bolii

DZ este o afecțiune eterogenă din punct de vedere etiopatogenic, clinic și terapeutic, iar anumite cazuri pot fi dificil de încadrat. Astfel, pentru managementul corect al cazurilor, este mai importantă înțelegerea cauzelor apariției hiperglicemiei decât încadrarea propriu-zisă într-un tip de diabet. Acest aspect a condus la dificultăți în obținerea consensului internațional și la existența unei clasificări imperfecte, bazate pe etiopatogenie, propusă de *American Diabetes Association* și acceptată de Organizația Mondială a Sănătății.

Conform acestei clasificări, DZ se împarte în:

1. DZ tip 1 (include și diabetul tip LADA – *latent autoimmune diabetes of adults*);
2. DZ tip 2;
3. Tipuri specifice de DZ – cu alte cauze de apariție față de cele autoimune (tip 1) și de scăderea progresivă a secreției de insulină pe fondul insulinorezistenței (tip 2);
4. Diabet gestațional – DZ necunoscut anterior sarcinii, care este diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină[83-87].

Clasificarea etiologică actuală completă a DZ este prezentată în Tabelul 3[86,87].

DZ tip 1 reprezintă aproximativ 5-10% din totalul cazurilor de diabet și apare ca urmare a deficitului absolut de insulină, consecința distrugerii celulelor β pancreatice. În toate cazurile de DZ tip 1, insulinoterapia este indispensabilă pentru supraviețuire.

DZ tip 2 reprezintă aproximativ 90-95% din totalul cazurilor de diabet și apare în urma scăderii secreției de insulină, asociate fenomenului de insulinorezistență marcată – peste 80% din acești pacienți prezintă exces ponderal, cu suprapondere sau obezitate. Pacienții cu DZ tip 2 pot fi tratați, în anumite

TABELUL 3. Clasificarea etiologică a DZ

1. **DZ tip 1** (mecanism: distrugerea celulelor β, urmată de deficitul absolut de insulină) a) Mediat autoimun b) Idiopatic
2. **DZ tip 2** (mecanism: predominanța insulinorezistenței asociată cu un deficit relativ de insulină sau predominanța deficitului secretor asociat cu insulinorezistența)
3. **Alte tipuri specifice de DZ** a) Defecte genetice la nivelul funcției b celulare – sindroamele MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), diabetul neonatal, diabetul mitocondrial etc. b) Defecte genetice în acțiunea insulinei – insulinorezistența tip A, *leprechaunism* etc. c) Afecțiuni ale pancreasului exocrin – pancreatita, pancreatectomia, traumatismele, neoplazia, fibroza chistică, hemocromatoza etc. d) Endocrinopatii – acromegalia, sindromul Cushing, feocromocitomul, hipertiroidismul etc. e) Diabetul indus medicamentos sau de substanțe chimice: glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, agoniști β-adrenergici, diuretice tiazidice etc. f) Infecții: rubeola congenitală, infecția cu citomegalovirus, SARS-CoV-2 etc. g) Forme rare de diabet mediat imun h) Sindroame genetice: sindromul Down, sindromul Klinefelter, sindromul Turner etc.
4. **Diabetul gestațional**

situații particulare, doar prin regim igieno-dietetic, dar de cele mai multe ori necesită tratament farmacologic cu medicație non-insulinică, asociată uneori cu insulină. Astfel, este important de menționat faptul că insulinoterapia în sine nu încadrează automat pacientul într-un anumit tip de DZ.

Diabetul gestațional este definit drept perturbarea metabolismului glucidic care apare sau este recunoscută pentru prima dată în cursul trimestrului II sau III de sarcină și, de regulă, după naștere, metabolismul glucidic se normalizează, deși femeile rămân cu un risc crescut de a dezvolta DZ tip 2. După cum s-a menționat anterior, diagnosticul se stabilește prin efectuarea unui TTGO între săptămânile 24 și 28 de sarcină[83-87].

Sindroamele MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) reprezintă un tip de diabet monogenic, rar întâlnit în practică, transmis autozomal dominant, în apariția căruia pot fi implicate diverse gene. Este caracterizat de hiperglicemie apărută de obicei înainte de vârsta de 25 de ani, prin afectarea secreției de insulină, cu defecte minime sau absente ale acțiunii insulinei. Acest tip de DZ trebuie luat în considerare la persoanele cu diabet atipic și cu multipli membri ai familiei cu DZ necaracteristic tipului 1 sau 2, întâlnit la generații succesive. Pentru diagnosticul corect se recomandă testarea genetică pentru diferitele variante genice.

DZ tip LADA (*latent autoimmune diabetes of adults*) reprezintă o formă de DZ autoimun, asemănător DZ tip 1 – și de obicei încadrat în această formă de diabet – care debutează după vârsta de 30 de ani, este asociat cu autoanticorpi pancreatici pozitivi, dar este caracterizat de distrugerea mai lentă a celulelor β pancreatice, cu progresie întârziată către necesitatea absolută de insulină (minimum 6 luni după diagnostic)[83-85].

DE REȚINUT

- Conform clasificării etiologice, DZ se împarte în:
  1. DZ tip 1 (mecanism: distrucția celulelor β, urmată de deficitul absolut de insulină).
  2. DZ tip 2 (mecanism: predominanța insulinorezistenței asociată cu un deficit relativ de insulină sau predominanța deficitului secretor asociat cu insulinorezistența).
  3. Tipuri specifice de DZ (defecte genetice la nivelul funcției celulelor β, defecte genetice în acțiunea insulinei, afecțiuni ale pancreasului exocrin, endocrinopatii, diabetul indus medicamentos sau de substanțe chimice, infecții, forme rare de diabet mediat imun, sindroame genetice).
  4. Diabet gestațional – DZ necunoscut anterior sarcinii, care este diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină.

Diagnosticul diferențial

În cazul hiperglicemiei nu este necesară realizarea diagnosticului diferențial între DZ și alte afecțiuni, deoarece criteriile menționate anterior permit încadrarea imediată a pacientului[83,84]. Rareori, înaintea efectuării investigațiilor de laborator, se poate realiza diagnosticul diferențial al simptomelor și semnelor caracteristice. Poliuria poate fi întâlnită, printre altele, în diabetul insipid, insuficiența renală cu poliurie compensatorie, hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn), iar polidipsia poate fi întâlnită în anumite afecțiuni psihiatrice precum dipsomania. În ceea ce privește glicozuria, aceasta poate să apară în anumite afecțiuni ale tubilor renali, dar prezența hiperglicemiei infirmă acest diagnostic.

Cu toate acestea, la diagnosticarea DZ se impune efectuarea diagnosticului diferențial între tipurile de diabet, uzual între tipul 1 și tipul 2, deoarece uneori, în practică, stabilirea tipului de DZ în funcție de caracteristicile clinice și paraclinice poate fi dificilă. Diferențele dintre cele două tipuri de DZ sunt redate în Tabelul 4[85,86].

Tratament

Scopul tratamentului DZ este de a remite simptomatologia, de a obține valori glicemice cât mai apropiate de cele normale, în majoritatea timpului, fără hipoglicemii, în vederea reducerii riscului de apariție a complicațiilor cronice degenerative.

Obiectivele terapeutice sunt complexe și se referă nu doar la controlul glicemic, ci și la țintele unor parametri clinici și biologici care fac parte din sindromul cardio-metabolic. Aceste ținte se modifică frecvent, în funcție de noile rezultate ale cercetărilor. În 2023, ghidul de management al DZ la persoanele adulte, publicat de Asociația Americană de Diabet, stabilește următoarele ținte terapeutice (nu se aplică la femeile gravide)[88]:

- HbA1c – la pacientul adult, ținta este sub 7%, dacă poate fi atinsă fără hipoglicemii semnificative. Această țintă trebuie individualizată, putând fi mai ambițioasă la pacienții tineri, fără afecțiuni asociate, și mai puțin ambițioasă la persoanele cu speranță de viață redusă sau cu afecțiuni asociate severe. La pacienții vârstnici, fără comorbidități semnificative și cu funcție cognitivă neafectată, ținta HbA1c este de 7-7,5%, iar la cei cu multiple comorbidități sau cu alterarea funcției cognitive, ținta este sub 8%;
- Glicemia – ținta pentru cea preprandială și *à jeun* este de 80-130 mg/dl, iar pentru cea postprandială, sub 180 mg/dl;

TABELUL 4. Diagnosticul diferențial între DZ tip 1 și DZ tip 2

Caracteristică	DZ tip 1	DZ tip 2	Observații
Vârsta la debut	De obicei < 30 de ani	De obicei >40 de ani	Este posibilă apariția DZ tip 1 la vârstnici și a DZ tip 2 la copii (în contextul obezității)
Statusul ponderal	De regulă, normo- sau subpondere; de obicei este prezentă scăderea ponderală la diagnosticare	80% din cazuri prezintă suprapondere sau obezitate; de obicei este absentă scăderea ponderală la diagnosticare	Prezența obezității nu infirmă diagnosticul de DZ tip 1
Tabloul clinic	Semne clinice intense, debut frecvent brutal, cu poliurie marcată, polidipsie, polifagie, astenie, fatigabilitate	Variabil; deseori debut insidios, cu simptomatologie discretă	
Tendința la cetoză	Crescută	Rară, dar posibilă în prezența unor factori favorizanți (infecții severe, sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral, pancreatită acută, unele endocrinopatii, administrarea unor medicamente cu efect hiperglicemiant, stres chirurgical sau traumatic etc.)	
Insulinemia și peptidul C	Deficit absolut, sever de insulină; valoare mult scăzută a peptidului C	Insulinemia/peptidul C cu valori diferite de la caz la caz (ușor scăzute, normale sau crescute)	
Autoanticorpii antipancreatici	Pozitivi	Negativi	Pot exista cazuri de DZ tip 1 cu autoanticorpi negativi
Asocierea cu alte boli autoimune	Frecventă	Rară	Asocierea cu o boală autoimună nu infirmă diagnosticul de DZ tip 2
Tratamentul cu insulină	Obligatoriu	Uneori necesar	

- Greutatea corporală – la pacienții cu suprapondere și obezitate se recomandă o scădere de 10% din greutatea corporală;
- Tensiunea arterială – ținta este sub 130/80 mm Hg;
- Ținta pentru nivelul seric al fracțiunilor lipidice depinde de gradul de risc cardiovascular pe care îl prezintă pacientul. Astfel, în caz de risc cardiovascular foarte înalt, ținta pentru LDLc este <55 mg/dl și reducerea LDLc cu >50% din valoarea inițială, ținta pentru non-HDLc este <85 mg/dl, aceasta fiind o țintă secundară. În cazul pacienților cu risc cardiovascular înalt, ținta pentru LDLc este <70 mg/dl și reducerea LDLc cu >50% din valoarea inițială, ținta pentru non-HDLc este <100 mg/dl (țintă secundară). În caz de risc cardiovascular moderat, ținta pentru LDLc este <100 mg/dl.

În vederea stabilirii corecte a acestei ținte, este necesară cunoașterea clasificării riscului cardiovascular.

Risc cardiovascular foarte înalt la pacienții cu DZ tip 2 și la pacienții cu DZ tip 1, cu vârsta peste 40 de ani, înseamnă prezența bolii cardiovasculare aterosclerotice și/sau a afectării de organ-țintă, și anume:

- eRFG<45 ml/min./1,73 m^2, independent de valoarea abuminuriei;
- eRFG 45-59 ml/min./1,73 m^2 și microalbuminurie (raportul albumină/creatinină urinară (RAC) = 30-300 mg/g);
- proteinurie (RAC >300 mg/g);
- prezența afectării microvasculare în cel puțin trei localizări (de exemplu, microalbuminurie plus retinopatie plus neuropatie).

Risc cardiovascular înalt la pacienții cu DZ tip 2 și la pacienții cu DZ tip 1, cu vârsta peste 40 de ani, înseamnă absența bolii cardiovasculare aterosclerotice și/sau a afectării de organ-țintă, dar neîndeplinirea criteriilor pentru risc moderat.

Risc cardiovascular moderat la pacienții cu DZ tip 2 și la pacienții cu DZ tip 1, cu vârsta peste 40 de ani, înseamnă pacient cu DZ cu control glicemic bun și durată scurtă de evoluție (sub 10 ani), fără semne de afectare de organ-țintă și fără alți factori de risc cardiovascular.

Mijloacele de tratament constau în modificări ale stilului de viață și farmacoterapie.

Având în vedere că tratamentul diferă la cele două tipuri majore de DZ (tip 1 și tip 2), vom prezenta întâi medicația antihiperglicemiantă în ansamblu și ulterior vom detalia algoritmul de tratament în cele două tipuri de DZ.

Medicația antihiperglicemiantă

Biguanidele se folosesc în tratamentul DZ tip 2 de mai mult de 60 de ani și reprezintă și în prezent o medicație mult utilizată. În momentul de față, un singur reprezentant al acestei clase este în uz, și anume metformina. Mecanismul de acțiune este scăderea insulinorezistenței la nivel hepatic, în primul rând, ceea ce are ca urmare scăderea producției hepatice de glucoză (prin reducerea gluconeogenezei și a glicogenolizei). În al doilea rând, ameliorează insulinorezistența și la nivelul altor țesuturi (muscular, adipos), unde acțiunea sa are drept urmare creșterea preluării periferice a glucozei. Alte mecanisme de acțiune implică scăderea absorbției intestinale a glucozei (ceea ce explică și efectele adverse digestive posibile) și creșterea secreției și favorizarea acțiunii peptidului 1 similar glucagonului (*glucagon-like peptide* 1 – GLP-1). Metformina nu duce la hipoglicemii și este neutră din punctul de vedere al greutății corporale, având o eficiență crescută de scădere a HbA1c. Efectele adverse posibile mai frecvente sunt digestive (meteorism abdominal, crampe, diaree), dar acestea sunt rare și pot fi evitate prin creșterea progresivă a dozei. Alte efecte adverse mai rare sunt acidoza lactică, care apare când metformina este utilizată în situațiile în care este contraindicat, și anemia prin deficitul de vitamina B_{12}, care poate apărea prin scăderea absorbției vitaminei B_{12} după o perioadă lungă de tratament cu metformină. Contraindicațiile metforminei sunt reprezentate de cetoacidoza diabetică, boala cronică de rinichi avansată (este contraindicată la eRFG sub 30 ml/min., iar la eRFG de 30-45 ml/min., doza maximă admisă este de 1 g/zi), insuficiența cardiacă clasa NYHA III-IV, insuficiența respiratorie manifestă, anemiile severe, bolile hepatice severe, sarcina[88].

Metformina se prezintă sub formă de comprimate de 500 mg, 750 mg, 1 000 mg. Există și preparate cu eliberare prelungită, care se administrează o dată pe zi și au un procentaj mai mic de efecte adverse digestive. Administrarea se recomandă a se efectua după mese, în una-două prize zilnice. Doza inițială este 500 mg, crescându-se ulterior progresiv. Doza recomandată este de 2 000-2 500 mg/zi, doza maximă fiind de 3 000 mg/zi. Ca o măsură de precauție, se recomandă întreruperea temporară a administrării metforminei cu 24 de ore înainte și după injectarea în scop diagnostic a substanțelor de contrast iodate.[1]

Sulfonilureicele reprezintă o clasă de medicamente folosite în tratamentul DZ tip 2 de peste 60 de ani, a căror utilizare este mai redusă în ultimii ani, din cauza introducerii claselor noi de medicamente antihiperglicemiante. Sulfonilureicele cresc secreția de insulină, prin acțiunea asupra canalelor de potasiu de la nivelul celulelor beta. Este de menționat că această acțiune nu depinde de nivelul seric al glicemiei și, de aceea, principalul efect advers al sulfonilureicelor este hipoglicemia. Ele au o eficiență crescută în scăderea glicemiei, dar, pe lângă hipoglicemii, pot duce și la creșterea în greutate. Alt efect advers rar este agranulocitoza. Contraindicațiile sunt bolile hepatice severe, boala cronică de rinichi avansată, sarcina, alăptarea, cetoacidoza diabetică, vârsta înaintată. La pacienții peste 65 de ani, glibenclamida este contraindicată, iar celelalte sulfonilureice trebuie administrate cu prudență, având în vedere riscul de hipoglicemie. Reprezentanții sulfonilureicelor de generația a doua (cele de primă generație nu se mai folosesc) sunt glibenclamida (doza de 3,5-14 mg/zi, cu administrare în una-două prize), gliclazida cu eliberare prelungită (doza de 30-120 mg/zi, cu administrare o dată pe zi), glimepirida (doza de 1-8 mg/zi, cu administrare o dată pe zi), glipizida (doza de 5-20 mg/zi, cu administrare o dată pe zi), gliquidona (doza de 30-120 mg/zi, cu administrare în 2-3 prize pe zi)[88].

Meglitinidele sunt o clasă de medicamente care acționează tot prin stimularea secreției de insulină din celulele beta pancreatice, prin acțiune la nivelul canalelor de potasiu. Spre deosebire de sulfonilureice, acțiunea metiglinidelor are o durată mai scurtă, ceea ce duce la un risc mai mic de hipoglicemie și la necesitatea de a fi administrate la fiecare masă principală. Eficiența în ceea ce privește scăderea HbA1c este moderată. Reprezentanții acestei clase sunt repaglinida și nateglinida (care nu există în România). Efectele adverse sunt reprezentate de hipoglicemie și de creșterea în greutate, dar în mai mică măsură decât în cazul sulfonilureicelor. Contraindicațiile sunt bolile hepatice severe, boala cronică de rinichi avansată, sarcina, alăptarea, cetoacidoza diabetică, vârsta înaintată. Repaglinida se prezintă sub formă de comprimate de 0,5 mg, 1 mg sau 2 mg, doza zilnică este de 1,5-16 mg, care se administrează în 3-4 prize zilnice, înainte de mesele principale[1].

Tiazolindionele reprezintă o clasă de medicamente care duc la scăderea insulinorezistenței, acționând prin intermediul receptorului nuclear PPAR-γ (*peroxizome proliferator-activated receptor* γ) și favorizând, astfel, sinteza transportorului GLUT-4 al glucozei, ceea ce duce la pătrunderea glucozei în celule (musculare, adipoase și hepatice). În momentul de față, singurul reprezentant al tiazolidindionelor rămas în uz este pioglitazona. Pioglitazona acționează și asupra unui alt receptor nuclear, PPAR-α (*peroxizome proliferator-activated receptor* α) și duce la creșterea nivelului seric al HDLc și scăderea trigliceridelor. Eficiența în ceea ce privește scăderea HbA1c este bună. În ceea ce privește greutatea corporală,

TABELUL 5. Dozele și modul de administrare pentru inhibitorii de DPP-4

Reprezentant	Doza zilnică uzuală	Administrarea la pacienții cu boală cronică de rinichi
Sitagliptină	100 mg	eRFG 30-50 ml/min.: 50 mg/zi eRFG <30 ml/min.: 25 mg/zi
Saxagliptină	5 mg	eRFG 15-50 ml/min.: 2,5 mg/zi eRFG <15 ml/min.: nerecomandat
Linagliptină	5 mg	Nu este necesară ajustarea dozei
Vildagliptină	100 mg (2 × 50 mg)	eRFG 15-50 ml/min.: 50 mg/zi

efectul poate fi de creștere a acesteia, în special prin retenție hidro-salină. Pioglitazona nu comportă risc de hipoglicemie. În afară de acest efect advers, este posibil să determine anemie (în special prin hemodiluție), să agraveze insuficiența cardiacă, să crească riscul de fracturi și pe cel de tumori ale vezicii urinare. Din toate aceste considerente, medicamentul este folosit rareori în ultimul timp. Contraindicațiile sunt reprezentate de insuficiența cardiacă clasa NYHA III-IV, afecțiunile hepatice severe, consumul de alcool, cetoacidoza diabetică, sindroamele coronariene acute, sarcina, alăptarea[1].

Pioglitazona se prezintă sub formă de comprimate de 15 mg, 30 mg sau 45 mg, care se administrează o dată pe zi, în doză de 15-45 mg/zi.

Inhibitorii de alfa glucozidază acționează prin inhibarea alfa glucozidazei, o enzimă situată la nivelul marginii în perie a mucoasei intestinale și care intervine în degradarea glucidelor complexe la monozaharide absorbabile. Ca urmare a acțiunii acestei enzime, o parte dintre glucidele ingerate nu vor fi absorbite și ajung în colon, unde vor fi supuse procesului de fermentație. În ceea ce privește efectul asupra glicemiei, acesta este moderat și se exercită în special prin scăderea glicemiei postprandiale. Efectul asupra greutății corporale este neutru și nu apare riscul de hipoglicemie. Efectele adverse sunt digestive, și anume disconfort abdominal, meteorism, flatulență, diaree, care, deseori, duc la abandonarea tratamentului. Contraindicațiile sunt reprezentate de cetoacidoza diabetică, unele boli gastrointestinale (boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, sindroame de malabsorbție), bolile hepatice sau renale severe, sarcina[1].

Există mai mulți reprezentanți ai acestei clase, în România fiind disponibilă doar acarboza, care se prezintă sub formă de comprimate de 50 mg și 100 mg. Se administrează la începutul meselor principale, în doză progresiv crescândă, pentru a minimiza riscul de efecte adverse digestive. Doza inițială este de 25-50 mg/zi, care va fi crescută progresiv, în funcție de toleranță, până la maximum 300 mg/zi (în trei prize).

Medicația pe linie incretinică

Incretinele sunt hormoni secretați din celulele intestinale, care au ca efect stimularea secreției de insulină și scăderea secreției de glucagon, efecte care apar doar atunci când valorile glicemiei le depășesc pe cele normale și care se diminuează atunci când glicemia tinde să revină la normal. În afară de acțiunea la nivelul celulelor alfa și beta ale pancreasului, ele mai acționează și la nivelul tractului gastrointestinal, unde duc la întârzierea evacuării gastrice, și al sistemului nervos central, unde scad senzația de foame și cresc senzația de sațietate. Incretinele sunt reprezentate de peptida insulinotropă dependentă de glucoză (GIP), secretată de celulele K din intestinul subțire proximal, și de peptida 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), secretată de celulele L din intestinul subțire distal și colon. Aceste două incretine sunt degradate rapid, în câteva minute, în peptide inactive, prin acțiunea enzimei dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4).

S-a observat că, la pacienții cu DZ tip 2, secreția și acțiunea incretinelor sunt scăzute, ca urmare s-au dezvoltat două clase de medicamente care să acționeze pe calea incretinelor. Prima clasă intrată în uz este reprezentată de inhibitorii enzimei dipeptidil-peptidaza-4 (DPP-4), iar a doua clasă de substanțe care acționează similar cu GLP-1 umană.

Inhibitorii de DPP-4 reprezintă o clasă care cuprinde medicamente ce au ca mecanism de acțiune inhibarea enzimei DPP-4 și prelungirea consecutivă a duratei de viață a incretinelor endogene. Efectul asupra HbA1c este moderat, în ceea ce privește greutatea corporală sunt neutri, nu comportă risc de hipoglicemie, pot fi administrați în siguranță la pacienții vârstnici. Efectele adverse sunt rare, se descrie posibila creștere a incidenței pancreatitei acute. Contraindicațiile sunt sarcina și istoricul de pancreatită acută[1,88].

Clasa inhibitorilor de DPP-4 are mai mulți reprezentanți: sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina etc. Dozele și modul de administrare a reprezentanților acestei clase sunt redate în Tabelul 5.

Agoniștii de receptor de GLP-1 sunt substanțe cu acțiune similară GLP-1 endogene și care, datorită structurii lor chimice, nu sunt inactivate de enzima DPP-4. Ei acționează la nivelul acelorași receptori ca GLP-1 endogenă și, ca urmare, mecanismul lor de acțiune este complex. La celulele beta pancreatice determină creșterea secreției de insulină, dependentă de nivelul glicemiei (la o glicemie sub 70 mg/dl,

TABELUL 6. Dozele și modul de administrare pentru agoniștii de receptori de GLP-1

Reprezentant	Doza uzuală	Administrare la pacienții cu boală cronică de rinichi
Exenatidă	Primă lună: 2 × 5 µg/zi Ulterior: 2 × 10 µg/zi	eRFG 30-50 ml/min.: 2 × 5 µg/zi eRFG <30 ml/min.: nerecomandat
Exenatidă cu eliberare prelungită	2 mg/săptămână	eRFG <30 ml/min.: nerecomandat
Dulaglutidă	1,5 mg/săptămână	eRFG <15 ml/min.: nerecomandat
Liraglutidă	Prima săptămână: 0,6 mg/zi A doua săptămână: 1,2 mg/zi Ulterior, dacă este necesar: 1,8 mg/zi	eRFG <15 ml/min.: nerecomandat
Lixisenatidă	Primele 14 zile: 10 µg/zi Ulterior: 20 µg/zi	eRFG <30 ml/min.: nerecomandat
Semaglutidă cu administrare subcutanată	Prima lună: 0,25 mg/ săptămână A doua lună: 0,5 mg/ săptămână Ulterior (în anumite situații): 1 mg/săptămână	eRFG <15 ml/min.: nerecomandat
Semaglutidă cu administrare orală	Prima lună: 3 mg/zi A doua lună: 7 mg/zi Ulterior: 14 mg/zi	eRFG <15 ml/min.: nerecomandat

această acțiune încetează). La celulele alfa pancreatice duc la scăderea secreției de glucagon, tot dependentă de nivelul glicemiei (la o glicemie sub 70 mg/dl, această acțiune încetează). Prin acțiunea în tubul digestiv întârzie evacuarea gastrică, iar prin acțiunea la nivelul sistemului nervos central duc la stimularea centrului sațietății și inhibarea centrului foamei. Efectul asupra HbA1c este puternic, în plus conduc și la scăderea greutății corporale și nu comportă risc de hipoglicemie. Efectele adverse sunt reprezentate de tulburări digestive (grețuri, vărsături, diaree, inapetență, care apar inițial la aproximativ 30% dintre pacienți și se pot remite ulterior, dar determină uneori abandonarea tratamentului), pancreatită acută, reacții alergice (rareori) etc. Contraindicațiile administrării sunt reprezentate de boala cronică de rinichi avansată, sarcină, istoric de pancreatită acută etc.[1,88]

Clasa agoniștilor de receptori de GLP-1 are mai mulți reprezentanți: exenatida, exenatida cu eliberare prelungită, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida etc. Agoniștii receptorilor GLP-1 se administrează subcutanat, în prezent existând un singur preparat cu administrare orală (semaglutida cu administrare orală).

Dozele și modul de administrare a reprezentanților acestei clase sunt redate în Tabelul 6.

Este de menționat că, începând cu anul 2008, pentru a putea fi aprobate în vederea utilizării în tratamentul DZ, moleculele noi trebuie să demonstreze siguranță cardiovasculară. Ca urmare, toate moleculele noi au fost evaluate din acest punct de vedere în așa-numitele studii cu rezultat cardiovascular. Toate moleculele din clasa agoniștilor de GLP-1 au demonstrat siguranță cardiovasculară, dar câteva dintre ele au arătat a avea chiar beneficii cardiovasculare, reducând riscul de evenimente cardiovasculare majore. Aceste molecule sunt liraglutida, dulaglutida, semaglutida[88].

Agoniștii duali de receptori de GLP-1 și GIP acționează prin mecanisme similare agoniștilor de receptori de GLP-1, însă efectele sunt mai pronunțate. Ele duc la creșterea secreției de insulină (dependentă de valoarea glicemiei), întârzie evacuarea gastrică, excită centrul sațietății și îl inhibă pe cel al foamei. Efectele asupra HbA1c sunt foarte intense, determină și scăderea importantă a greutății corporale. Efectele adverse sunt reprezentate de tulburări digestive (grețuri, vărsături, diaree, inapetență, constipație, dureri abdominale), pancreatită acută, reacții alergice (rareori), cancer tiroidian (posibil) etc. Contraindicațiile administrării sunt reprezentate de sarcină, istoricul de pancreatită acută, istoricul familial sau personal de carcinom medular tiroidian, neoplazie endocrină multiplă tip 2 etc. În prezent există un singur reprezentant al acestei clase, tirzepatida, ale cărui studii de siguranță cardiovasculară sunt încă în derulare. Se administrează subcutanat, în doza inițială de 2,5 mg/săptămână, timp de o lună, doza putându-se crește lunar cu 2,5 mg/săptămână, până la doza maximă de 15 mg/săptămână. Doza nu necesită ajustare în boala cronică de rinichi[88].

Inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) acționează la nivelul rinichiului, unde inhibă parțial reabsorbția glucozei în tubul contort proximal, prin inhibarea cotransportorului 2 de sodiu-glucoză. În mod normal, acest transportor este responsabil de absorbția a aproximativ 90% din glucoza filtrată. Prin inhibarea acestui transportor se va elimina o cantitate suplimentară de glucoză, de aproximativ 70 g/zi. Efectele asupra HbA1c sunt moderate/intense, efectul asupra greutății corporale este benefic, iar datorită mecanismului de acțiune, nu există risc de

TABELUL 7. Dozele și modul de administrare pentru inhibitorii de SGLT-2

Reprezentant	Doza uzuală	Indicații	Ajustarea dozei
Dapagliflozină	10 mg/zi	DZ tip 2 Insuficiență cardiacă Boală cronică de rinichi	eRFG<25 ml/min.: nerecomandat
Empagliflozină	Inițial: 10 mg/zi Ulterior (dacă este necesar și dacă eRFG ≥60 ml/min.): 25 mg/zi	DZ tip 2	eRFG = 30-45 ml/min.: dacă pacientul are boală cardiovasculară aterosclerotică sau insuficiență cardiacă eRFG = 20-30 ml/min.: dacă pacientul are insuficiență cardiacă eRFG <20 ml/min.: nerecomandat
	10 mg/zi	Insuficiență cardiacă	eRFG <20 ml/min.: nerecomandat

hipoglicemie. Alte efecte benefice sunt reprezentate de scăderea valorilor tensiunii arteriale. Efectele adverse cele mai frecvente sunt reprezentate de infecțiile uro-genitale, dar pot apărea și disuria, depleția volemică (la vârstnici), constipația. Trebuie menționat că eliminarea glucozei se însoțește de eliminarea unei cantități suplimentare de urină (200-300 ml/zi), ceea ce impune asigurarea unui aport suficient de lichide. Contraindicațiile sunt reprezentate de boala cronică de rinichi avansată, vârsta sub 18 ani, sarcina și alăptarea[1,88].

Reprezentanții acestei clase sunt dapagliflozina, empagliflozina (singurele înregistrate în România până în prezent), canagliflozina, ertugliflozina. Este de menționat că, în ceea ce privește efectele cardiovasculare, empagliflozina și canagliflozina au dovedit protecție în boala cardiovasculară aterosclerotică. Reprezentanții acestei clase au dovedit efecte extrem de favorabile la pacienții cu insuficiență cardiacă și boală cronică de rinichi, ceea ce a dus la aprobarea utilizării unora dintre ei la pacienții cu insuficiență cardiacă și boală cronică de rinichi, chiar și în absența DZ.

Dozele și modul de administrare a reprezentanților acestei clase sunt redate în Tabelul 7.

Insulina

Preparate

Insulina este primul medicament utilizat în tratamentul DZ, prima injecție de insulină fiind efectuată în anul 1922 unui copil cu DZ tip 1, Leonard Thompson. De atunci și până acum, preparatele de insulină și dispozitivele de injectare a acesteia au suferit modificări permanente și importante.

Clasificarea preparatelor de insulină se poate face după mai multe criterii, dar cele mai importante sunt cele care țin de modul de acțiune și de structura chimică. Clasificarea după modul de acțiune împarte preparatele de insulină în insuline bazale, insuline prandiale și insuline bifazice (premixate).

Insulinele bazale au drept scop menținerea unei insulinemii bazale constante și limitarea producției hepatice de glucoză și, astfel, menținerea normoglicemiei în perioadele interprandiale, inclusiv în cursul nopții. În vederea atingerii acestui scop, este de dorit ca insulina bazală să aibă o durată cât mai lungă și o acțiune cât mai constantă. Este important de reținut că insulinele bazale se administrează independent de mese. În funcție de durata lor de acțiune, se administrează o dată sau de două ori pe zi.

Insulinele prandiale au drept scop prevenirea creșterilor glicemice induse de absorbția glucidelor ingerate cu ocazia meselor. În plus, insulinele prandiale pot fi folosite și pentru corecția hiperglicemiilor marcate. Ele se administrează, de regulă, înainte de mesele principale.

Insulinele bifazice sau premixate reprezintă un amestec, în același flacon, al unei insuline bazale și al unei insuline prandiale, în proporții fixe.

Clasificarea preparatelor de insulină în funcție de structura lor chimică le împarte în insuline umane (cu structură similară insulinei umane endogene) și analogi de insulină (cu structură foarte asemănătoare, dar nu identică insulinei umane). Motivul pentru care s-a încercat modificarea structurii insulinei umane este de a obține o insulină prandială cu un debut cât mai rapid, o curbă care să se suprapună cât mai bine curbei de absorbție a glucidelor și de creștere a glicemiei postprandiale și o durată de acțiune care să se suprapună și ea duratei hiperglicemiei postprandiale. Este de menționat că în trecut au fost folosite și insuline bovine și porcine, care în prezent sunt scoase din uz.

Preparatele de insulină folosite în prezent se regăsesc în Tabelul 8.

Insulinele bifazice sau premixate sunt formate din amestecuri de diferite insuline prandiale (umană sau analogi) cu insulină bazală (care este combinația insulinei prandiale folosită în acel amestec cu protamină).

Insulinele bifazice umane existente pe piață sunt:

- Amestec 25% insulină regular și 75% insulină NPH (Insuman Comb 25);
- Amestec 30% insulină regular și 70% insulină NPH (Mixtard 30, Humulin M3);

TABELUL 8. Preparatele de insulină folosite în prezent

Preparatul de insulină	Denumiri comerciale și concentrații	Debut (minute)	Vârf (ore)	Durată (ore)	Număr de administrări
Insuline prandiale					
Insulina regular/ umană solubilă/ cristalină	Actrapid (100 U/ml) Humulin R (100 U/ml) Insuman Rapid (100 U/ml)	15-30	2-4	6-8	Înainte de fiecare masă principală
Analogi de insulină prandială					
Insulina lispro	Humalog (100 U/ml, 200 U/ml)	10-20	1-3	3-5	Înainte de fiecare masă principală
Insulina aspart	NovoRapid (100 U/ml)	10-20	1-3	3-5	Înainte de fiecare masă principală
Insulina glulizină	Apidra (100 U/ml)	10-20	1-3	3-5	Înainte de fiecare masă principală
Insulina aspart cu formulare nouă	FiAsp (100 U/ml)	5-10	0,75-2	3-5	Înainte de fiecare masă principală
Insulina lispro cu formulare nouă	Lyumjev (100 U/ml, 200 U/ml)	5-10	0,75-2	3-5	Înainte de fiecare masă principală
Insuline bazale					
Insulina umană NPH	Insulatard (100 U/ml) Humulin N (100 U/ml) Insuman Basal (100 U/ml)	60	6-8	10-16	2
Analogi de insulină bazală					
Insulina glargin	Lantus (100 U/ml) Abasaglar (100 U/ml) Toujeo (300 U/ml)	120	-	24	1
Insulina detemir	Levemir (100 U/ml)	60-120	-	18-20-24	1-2
Insulina degludec	Tresiba (100 U/ml, 200 U/ml)	30-90	-	42	1

- Amestec 50% insulină regular și 50% insulină NPH (Insuman Comb 50).

Analogii de insulină bifazică existenți pe piață sunt:

- Amestec de 25% insulină lispro și 25% lispro-NPH (Humalog Mix 25);
- Amestec de 30% insulină aspart și 70% aspart-NPH (Novomix 30);
- Amestec de 50% insulină lispro și 50% lispro-NPH (Humalog Mix 50).

Administrare

Insulina se prezintă în stilouri injectoare sau flacoane sub formă de soluție limpede (majoritatea preparatelor) ori suspensie cu aspect lăptos (cele care conțin protamină). Concentrația standard este de 100 U/ml, dar, după cum a fost expus și în tabel, există unele preparate care au alte concentrații (200 U/ml, 300 U/ml). Este recomandat ca insulina care nu este în uz să fie păstrată la frigider (2-8 °C), dar cea care este în uz poate fi ținută la temperatura camerei, la care este stabilă de aproximativ 4 săptămâni.

Administrarea se face, de regulă, în țesutul subcutanat, locurile recomandate fiind abdomenul (periombilical), fața antero-externă a coapselor, partea supero-externă a feselor, fața supero-externă a brațului (regiunea deltoidiană). În anumite situații (comă diabetică cetoacidotică, come de diverse etiologii, perioperator, intoleranță digestivă), este necesară administrarea insulinei intravenos. Această cale de administrare este aprobată pentru insulina regular și pentru analogii prandiali. Administrarea intravenoasă se poate face direct, *in bolus*, cu seringa automată, ca infuzie continuă sau în perfuzii.

Indicații

Insulina este singurul medicament indicat în DZ tip 1, administrarea acesteia fiind obligatorie pe toată durata vieții pacienților. În plus, insulina este indicată și în alte tipuri de DZ, în anumite situații:

- Complicații acute metabolice (comă diabetică cetoacidotică, stare hiperosmolară hiperglicemică, comă mixtă);
- Necesitatea de a administra insulină pentru obținerea controlului glicemic optim, de regulă în asociere cu alte medicamente antihiperglicemiante;

TABELUL 9. Clasificarea hipoglicemiilor în funcție de valoarea glicemiei

Tipul hipoglicemiei	Valoarea glicemiei	Caracteristici
Nivel de alarmă pentru hipoglicemie (treapta 1)	≤70 mg/dl	Glicemia este suficient de mică pentru a fi tratată cu glucide cu absorbție rapidă și pentru a se ajusta doza de medicație antihiperglicemiantă
Hipoglicemie semnificativă clinic (treapta 2)	<54 mg/dl	Glicemia este suficient de mică pentru a indica o hipoglicemie importantă, semnificativă din punct de vedere clinic
Hipoglicemie severă (treapta 3)	Nu exisă o valoare-prag stabilită	Hipoglicemie asociată cu afectare cognitivă severă, care necesită asistența altei persoane pentru tratament

- Contraindicații pentru medicația antihiperglicemiantă non-insulinică (boală cronică de rinichi severă, boli hepatice severe);
- Uneori, insulina este necesară temporar în cazul unor afecțiuni severe, când fie utilizarea ei este contraindicată, fie nu se poate obține un control glicemic optim cu medicația non-insulinică (pancreatită acută, infarct miocardic acut, traumatisme severe, infecții severe etc.);
- Perioperator;
- În sarcină.

Nu există contraindicații ale insulinoterapiei. În cazul în care apare alergia la un preparat, se recomandă utilizarea altuia.

Reacțiile adverse ale insulinoterapiei sunt numeroase, dar rare, cu excepția hipoglicemiei. Hipoglicemia este un efect advers frecvent, dar care, date fiind posibilitățile actuale de monitorizare și de administrare a insulinei cu sisteme performante, este din ce în ce mai rară, și predomină formele ușoare. Un rol esențial în prevenția și tratamentul prompt al hipoglicemiilor îl joacă educația pacientului tratat cu insulină. Alte efecte adverse sunt reprezentate de creșterea în greutate (mai ales dacă dozele de insulină sunt prea mari sau dacă pacientul mănâncă de teama hipoglicemiilor), tulburările de vedere (care pot apărea la inițierea tratamentului și sunt reversibile odată cu menținerea unui nivel al glicemiilor constant și cât mai aproape de normal), durerile și infecțiile la locul de injectare (extrem de rare), lipodistrofiile (rare în prezent, având în vedere acele puțin traumatizante, dar care, dacă există, pot influența absorbția insulinei), edemele insulinice (rare, mai ales la femei), alergiile (rare).

Este necesar să expunem câteva aspecte legate de hipoglicemie.

Hipoglicemia reprezintă principalul efect advers al insulinoterapiei. Ea se definește drept scăderea glicemiei sub limita inferioară a normalului (70 mg/dl). Consecințele hipoglicemiei sunt reprezentate, pe de o parte, de suferința celulei nervoase (care folosește ca substrat energetic predominant glucoza) și, pe de altă parte, de reacția organismului la această agresiune[1]. În ceea ce privește creierul, hipoglicemiile au consecințe nefavorabile atât pe termen scurt (determinând o suferință acută ce poate merge până la comă și deces), cât și pe termen lung (hipoglicemiile frecvente, repetate, duc la așa-numita encefalopatie cronică posthipoglicemică)[1].

Hipoglicemia este urmată de reacția de apărare a organismului, prin eliberarea în circulație a hormonilor de contrareglare (glucagon, catecolamine, cortizol, hormon de creștere), care vor duce la creșterea glicemiei prin liza glicogenului hepatic și eliberarea glucozei din ficat. Ca o mențiune, în ficat se stochează aproximativ 70-100 g de glucoză sub formă de glicogen.

Semnele și simptomele hipoglicemiei sunt determinate de cele două consecințe ale acesteia, și anume de suferința celulelor nervoase și eliberarea hormonilor de contrareglare. Aceste simptome sunt denumite simptome „de alarmă", care semnalizează pacientului că a apărut o scădere a glicemiei, astfel încât acesta să poată interveni prompt pentru a trata hipoglicemia și a evita progresia acesteia.

Simptomele hipoglicemiei depind de severitatea acesteia. În hipoglicemia ușoară apar manifestări date de creșterea concentrației sangvine a catecolaminelor și stimularea vagală consecutivă (transpirații, tremurături, foame, jenă epigastrică). În hipoglicemia moderată se adaugă semne de suferință a sistemului nervos central (semne de neuroglucopenie), și anume tulburări de atenție și de concentrare, cefalee, diplopie, oboseală, comportament bizar. Hipoglicemia severă se definește ca acea hipoglicemie în care pacientul nu își mai poate efectua singur tratamentul și necesită ajutor pentru tratarea hipoglicemiei. Tabloul clinic include agitație (uneori marcată), convulsii, uneori poate fi prezent un deficit motor (care se remite), semnul Babinski bilateral. Nerecunoscută și netratată, hipoglicemia severă poate duce la comă și chiar la deces[1].

O altă clasificare mai recentă a hipoglicemiilor ține cont de valoarea glicemiei[88] (Tabelul 9).

La unii pacienți lipsesc simptomele „de alarmă", prin modificarea răspunsului adrenergic la hipoglicemie, motiv pentru care pacientul trebuie bine instruit în vederea recunoașterii simptomelor de

TABELUL 10. Asocierea claselor de medicamente antihiperglicemiante

	Metformină	Sulfonilureice	Meglitinidă	Pioglitazonă	Inhibitori de α-glucozidază	Inhibitori de DPP-4	Agoniști ai receptorilor de GLP-1	Agoniști ai receptorilor de GLP-1 și GIP	Inhibitori de SGLT-2	Insulină
Metformină		DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
Sulfonilureice	DA		NU	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
Meglitinidă	DA	NU		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
Pioglitazonă	DA	DA	NU		NU	DA	DA	NU	NU	DA
Inhibitori de α-glucozidază	DA	DA	NU	NU		NU	NU	NU	NU	DA
Inhibitori de DPP-4	DA	DA	NU	DA	NU		NU	NU	DA	DA
Agoniști ai receptorilor de GLP-1	DA	DA	NU	NU	NU	NU		NU	DA	DA
Agoniști ai receptorilor de GLP-1 și GIP	DA	DA	NU	NU	NU	NU	NU		DA	DA
Inhibitori de SGLT-2	DA	DA	NU	NU	NU	DA	DA	DA		DA
Insulină	DA	DA	NU	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA

neuroglucopenie, pentru a putea interveni și a trata hipoglicemia, în caz contrar existând riscul de a apărea coma.

Atunci când se produc hipoglicemii nesesizate în cursul nopții, organismul reacționează prin liza glicogenului hepatic, ceea ce va determina creșterea marcată a glicemiei matinale. Această creștere a glicemiei după o hipoglicemie nesesizată poartă numele de fenomenul Somogyi (hiperglicemie de *rebound*).

Circumstanțele care predispun la hipoglicemii sunt administrarea unei doze prea mari de insulină, nealimentarea la timp sau deloc, consumul de băuturi alcoolice, efectuarea unui efort fizic mare fără ajustarea dozei de insulină și fără aport suplimentar de glucide, injectarea intravasculară a insulinei, prezența de vărsături sau diaree, gastropareza diabetică[5].

Tratamentul hipoglicemiei postinsulinice reprezintă o urgență. Este important de înțeles că, dacă are simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să intervină pentru a o corecta (chiar dacă nu poate măsura glicemia în acel moment pentru a confirma existența unei valori scăzute). Este important ca nu doar pacientul, ci și apropiații acestuia să fie informați despre simptomele de hipoglicemie și despre tratamentul acesteia, astfel încât și ei să poată interveni prompt când este nevoie.

Formele ușoare și moderate se tratează de către pacient prin ingerarea de glucide cu absorbție rapidă (15-20 g): glucoză, zahăr, sirop dulce, băuturi răcoritoare cu zahăr, sucuri de fructe. Se recomandă ca pacientul să poarte asupra sa, în permanență, alimente din această categorie, astfel încât să se trateze imediat.

Formele severe necesită intervenția altei persoane. Terapia se efectuează parenteral cu glucagon și/sau glucoză. Glucagonul se prezintă sub două două forme, seringi preumplute cu 1 mg de substanță activă, care se administrează intramuscular, în doză de 1-2 mg, și spray, care se administrează intranazal. Ambele forme de administrare sunt extrem de ușor de folosit de către apropiații pacientului. În cazul în care există un abord venos, se preferă administrarea glucozei hipertonice (în România, fiole de 10 ml cu glucoză 33%), care duce mai rapid la remisiunea hipoglicemiei. În ceea ce privește doza de glucoză care se administrează, aceasta este foarte variată, se recomandă administrarea de glucoză până când pacientul își revine.

După remisiunea hipoglicemiei, se recomandă consumul de alimente ce conțin glucide cu absorbție mai lentă, pentru a preveni recăderile.

În Tabelul 10 este redat felul în care se pot asocia diferitele clase de medicamente antihiperglicemiante.

Tratamentul diabetului zaharat tip 1

În DZ tip 1, singura clasă de medicamente antihiperglicemiante utilizabilă este reprezentată de insulină. Scopul insulinoterapiei la pacienții cu DZ tip 1 este de a mima cât mai precis posibil secreția de insulină a pancreasului. În acest sens, standardul de aur al regimului de insulinoterapie este tratamentul cu infuzie subcutanată continuă de insulină (pompa de insulină), care utilizează analogi prandiali de insulină. Având în vedere imposibilitatea (din mai multe puncte de vedere) de a trata toți pacienții cu DZ tip 1 cu pompă de insulină, este de menționat că foarte eficient și, de cele mai multe ori, cu rezultate similare, este și regimul bazal-bolus, cu utilizarea, preferabil, a unei insuline bazale cu durată cât mai lungă (glargin, degludec) și a unor analogi prandiali de insulină (lispro, aspart, glulizină). Dozele de insulină sunt variabile, în medie doza zilnică totală poate fi considerată a fi de 0,75 U/kg corp/zi, din care la un pacient cu DZ tip 1 50% ar fi reprezentată de insulina bazală și 50% de insulina prandială. Această doză este doar orientativă, ea trebuie individualizată și adaptată fiecărui pacient în parte. În plus, pacientul ajustează doza de insulină la fiecare injectare, în funcție de glicemie, efort fizic, aport de glucide etc.

Grupele speciale

În cazul copiilor trebuie utilizate preparatele care sunt aprobate pentru vârsta copilului în cauză.

Dacă este vorba despre o femeie însărcinată sau care planifică o sarcină, se pot utiliza ca insuline prandiale insulina regular, analogii prandiali aspart (cu ambele formulări) și lispro (cu ambele formulări), iar ca insuline bazale insulina NPH și analogul bazal determir.

O mențiune trebuie făcută și în cazul pacienților vârstnici, cu speranță de viață redusă, care prezintă comorbidități severe etc., la care riscul de hipoglicemie este mare, aceasta putând avea consecințe grave (prin descărcarea de adrenalină pe care o antrenează). Ca urmare, în aceste situații regimul indicat ar trebui să fie mai simplu, eventual cu insuline premixate, dar care să acopere în mod obligatoriu toate cele 24 de ore ale zilei cu insulină bazală și fiecare masă principală cu insulină prandială.

Evident că, pe lângă insulinoterapie, pacienții cu DZ tip 1 trebuie să adopte modificări ale stilului de viață, să evite glucidele simple, să opteze pentru alimente cu indice glicemic mediu sau mic, pentru alimente cu lipide predominant nesaturate, să evite fumatul și consumul de alcool.

Tratamentul diabetului zaharat tip 2

În acest tip de DZ, tratamentul este mai complex. Primul mijloc terapeutic, esențial, este reprezentat de modificările stilului de viață. Acestea se referă la adoptarea unei alimentații fără alimente cu indice glicemic mare, având un aport de acizi grași saturați de maximum 10% din necesarul energetic zilnic, un aport cât mai mic (sub 1% din necesarul energetic zilnic) de acizi grași polinesaturați *trans*, un aport de fibre de 30-45 g/zi. Un alt pilon important al tratamentului este și exercițiul fizic, esențial în reducerea insulinorezistenței. Modificările stilului de viață au o importanță deosebită, fiindcă majoritatea pacienților cu DZ tip 2 sunt supraponderali sau obezi și aceste măsuri au drept scop și scăderea în greutate, inițial de 5-10% din greutatea corporală[1,88].

În ceea ce privește farmacoterapia, aceasta trebuie individualizată, ținând cont de particularitățile și comorbidățile pacientului.

Conform ghidurilor din ultimii ani, prima linia terapeutică, după modificarea stilului de viață, a fost metformina, recomandată la toți pacienții cu DZ tip 2 care nu au contraindicații sau intoleranță la acest preparat[5]. Ghidul Asociației Americane de Diabet din 2023 schimbă abordarea. Astfel, la pacienții cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică, risc crescut pentru aceasta, insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi, se recomandă utilizarea medicamentelor cu beneficii cardiovasculare și/sau renale (agoniști ai receptorilor de GLP-1, inhibitori de SGLT-2) de la început, independent de valoarea HbA1c, cu sau fără asociere cu metformina[88].

La persoanele cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică sau risc crescut pentru aceasta se preferă inițial un agonist de receptor de GLP-1 sau un inhibitor de SGLT-2. La cei cu insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi, medicația de prima linie este inhibitorul de SGLT-2. Dacă medicamentul inițiat nu reușește să ducă la atingerea țintei HbA1c, se va asocia un medicament din cealaltă clasă cu beneficii cardiovasculare. Dacă, la pacienții cu DZ tip 2 cu boală cardiovasculară aterosclerotică sau risc crescut pentru aceasta, asocierea de agonist de receptor de GLP-1 și inhibitor de SGLT-2 nu este posibilă, se poate folosi și pioglitazona în treapta a doua[88].

La pacienții care nu au boală cardiovasculară aterosclerotică, risc crescut pentru aceasta, insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi, la care obiectivul principal este de a obține controlul glicemic optim, se recomandă inițierea tratamentului cu metformină și adăugarea, în treapta a doua (dacă nu sunt atinse obiectivele glicemice), a altei clase de medicamente, în funcție de capacitatea de scădere a HbA1c care este necesară la pacientul respectiv. Astfel, medicamente cu eficiență foarte crescută în a scădea HbA1c sunt dulaglutida, semaglutida, tirzepatida, insulina, cu eficiență crescută – ceilalți reprezentanți ai agoniștilor de receptori de GLP-1, sulfonilureice, pioglitazona, inhibitorii de SGLT-2, cu eficiență intermediară – inhibitorii de DPP-4.

La pacienții care nu au boală cardiovasculară aterosclerotică, risc crescut pentru aceasta, insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi, la care obiectivul principal este scăderea în greutate, se recomandă, pe lângă modificările stilului de viață și dieta adecvată, medicamentele eficiente în ceea ce privește scăderea ponderală. Astfel, cu eficiență foarte crescută în această privință sunt semaglutida, tirzepatida, cu eficiență crescută – dulaglutida, liraglutida, cu eficiență intermediară – ceilalți agoniști de receptori de GLP-1 și inhibitorii de SGLT-2, neutri sunt inhibitorii de DPP-4 și metformina.

Dacă obiectivele glicemice nu sunt atinse cu medicația antihiperglicemiantă recomandată, tolerată și care nu este contraindicată, se recomandă asocierea insulinoterapiei, de primă instanță cu o insulină bazală, pentru a reduce producția hepatică de glucoză din cursul dimineții. Dacă aceasta nu este suficientă, se poate adaugă o insulină prandială la una, două sau trei mese principale (regim bazal plus 1, bazal plus 2, bazal-bolus).

Evoluție. Complicații

DZ este o afecțiune progresivă care afectează modul în care organismul folosește glucoza, principala sursă de energie pentru celule. Hiperglicemia cronică din DZ este asociată cu afectarea pe termen lung, disfuncția și insuficiența diferitelor organe, în special a ochilor (retinopatia diabetică), a rinichilor (nefropatia diabetică), a nervilor (neuropatia diabetică), a inimii (cardiomiopatia diabetică) și a vaselor de sânge (boala arterială periferică).

Evoluția DZ poate varia în funcție de tipul, durata și severitatea afecțiunii, precum și de factorii individuali și stilul de viață al fiecărei persoane. Prediabetul poate fi inversat sau amânat prin adoptarea de obiceiuri sănătoase, cum ar fi o dietă echilibrată, exerciții fizice regulate, pierderea în greutate, dacă sunt supraponderale sau obeze, și renunțarea la fumat. DZ poate duce la complicații grave în timp, dacă nu este bine controlat.

Complicațiile acute metabolice

DZ poate duce la diverse complicații acute care necesită diagnosticare și gestionare promptă în regim de urgență. Aceste complicații includ cetoacidoza diabetică (CAD), starea hiperglicemică hiperosmolară (SHH) și hipoglicemia. Aceste complicații pot pune viața în pericol și pot duce la morbiditate și mortalitate semnificative dacă nu sunt tratate corespunzător.

1. Cetoacidoza diabetică

Cetoacidoza diabetică (CAD) este o complicație gravă a DZ, care apare atunci când organismul nu poate folosi glucoza ca sursă de energie din cauza deficitului sever de insulină și recurge la lipoliză ca sursă alternativă de energie. Acest proces produce corpi cetonici, compuși acizi care se acumulează în sânge și urină. CAD se caracterizează prin hiperglicemie, cetonemie, cetonurie, acidoză metabolică în stadii severe (Fig. 3).[89]

CAD poate fi declanșată de diverși factori care pot crește hormonii contrareglatori (glucagon, cortizol, catecolamine și hormon de creștere) ce se opun acțiunii insulinei și stimulează gluconeogeneza (producția de glucoză din surse non-glucidice), glicogenoliza (descompunerea glicogenului în glucoză), lipoliza (descompunerea grăsimilor în acizi grași) și cetogeneza (producția de corpi cetonici din acizi grași). Rezultatul este un cerc vicios de stimulare a producției de glucoză și cetone, deshidratare, dezechilibru electrolitic și acidoză.[1]

CAD apare cel mai frecvent în DZ tip 1, dar în prezența unui factor predispozant, poate să apară și în DZ tip 2. Principalele cauze ale CAD sunt:

- Erorile în administrarea insulinei: din cauza dozelor omise sau reduse de insulină, defecțiunii stiloului/pompei de insulină sau aderării slabe la regimul de tratament.
- Infecție: poate declanșa un răspuns inflamator care crește hormonii de contrareglare (glucagon, cortizol, catecolamine și hormonul de creștere), ce antagonizează acțiunea insulinei și cresc producția de glucoză și cetogeneza.
- Stresul crește, de asemenea, hormonii contrareglatori și poate afecta secreția și acțiunea insulinei.
- Alți factori precipitanți includ traumatisme, intervenții chirurgicale, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, pancreatita, abuzul de alcool, medicamente (cum ar fi corticosteroizi, tiazide, simpatomimetice, antipsihotice) și sarcina.[89]

Diagnosticul de CAD se bazează pe următoarele **criterii** clinice și de laborator:[90,91]

- Criterii clinice: poliurie, polidipsie, pierderea în greutate, greață, vărsături, dureri abdominale (din cauza prezenței corpilor cetonici, mai ales acidul beta-hidroxibutiric), halenă acetonemică (din cauza acetonei), hiperventilație compensatorie (respirație Kussmaul), stare psihică alterată (confuzie, letargie, comă), deshidratare (tegumente și mucoase uscate, tahicardie, hipotensiune arterială) și șoc.
- Criterii de laborator:[90,91]
  - hiperglicemie (>250 mg/dl);
  - cetonemie (>3 mmol/l);
  - cetonurie (>2+);
  - acidoză metabolică în stadiile de precomă sau comă cetoacidotică (pH <7,3 sau bicarbonat <15 mEq/l), gaură anionică (>12 mEq/l);
  - hiponatremie (datorită efectului de diluție al hiperglicemiei);
  - dezechilibre hidro-electrolitice, fie hiperpotasemie (din cauza deplasării transcelulare a potasiului de la celule în sânge ca răspuns la acidoză și la deficitul de insulină), fie hipopotasemie

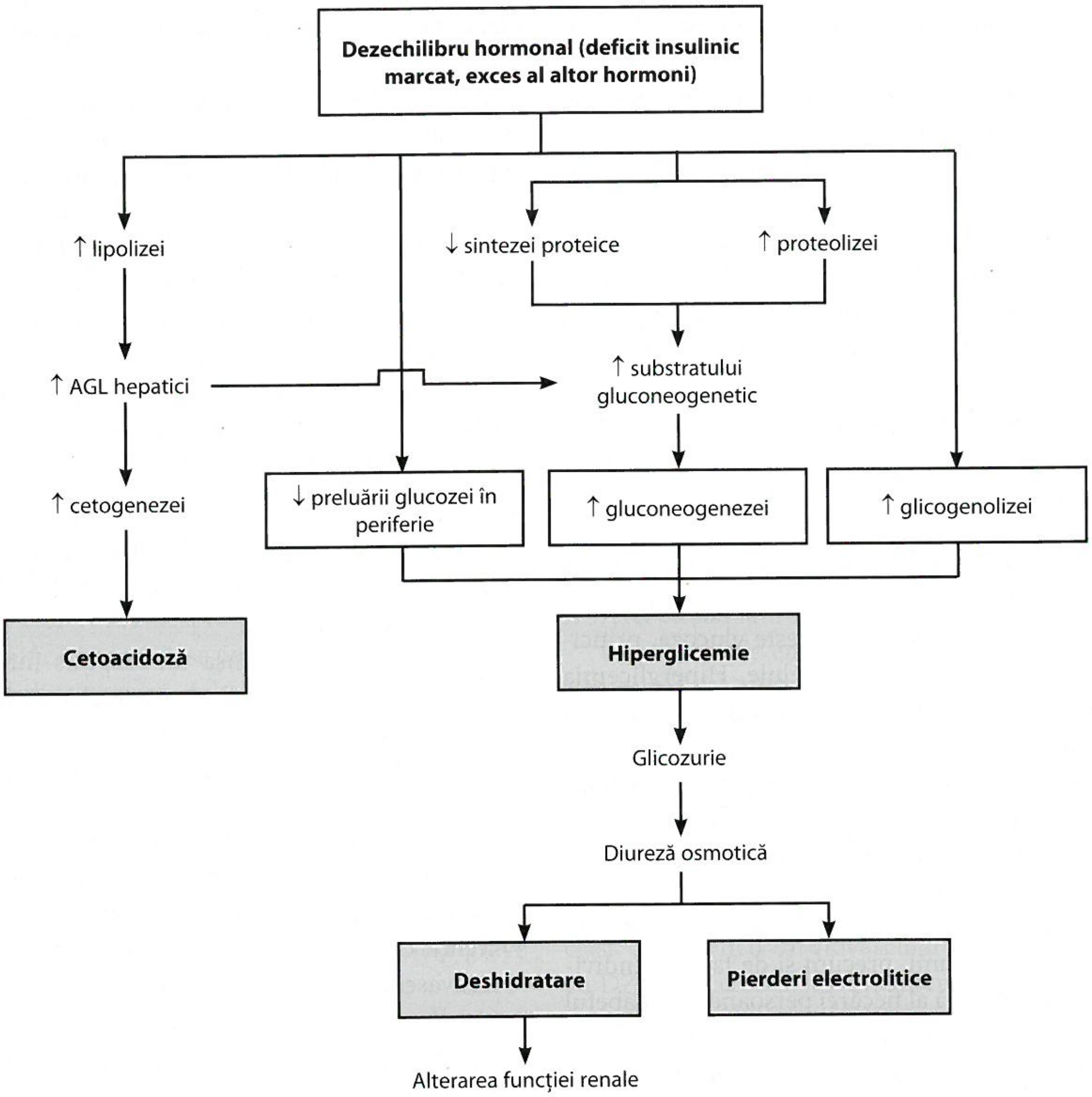

Dezechilibru hormonal (deficit insulinic marcat, exces al altor hormoni)
↑ lipolizei
↓ sintezei proteice
↑ proteolizei
↑ AGL hepatici
↑ substratului gluconeogenetic
↑ cetogenezei
↓ preluării glucozei în periferie
↑ gluconeogenezei
↑ glicogenolizei
Cetoacidoză
Hiperglicemie
Glicozurie
Diureză osmotică
Deshidratare
Pierderi electrolitice
Alterarea funcției renale

FIGURA 3. Fiziopatologia cetoacidozei diabetice

TABELUL 11. Stadializarea CAD

Stadiul	pH seric	HCO_3^- seric (mmol/l)	Excesul de baze (gaura anionică) (mmol/l)
Cetoză	≥7,31	16-24	−10- −2
Precomă	7,21-7,30	11-15	−15- −11
Comă cetoacidotică	≤7,20	≤10	≥−16

(din cauza pierderii urinare de potasiu cu diureză osmotică);

- hipomagneziemie (din cauza pierderii urinare de magneziu cu diureză osmotică);
- retenție azotată (din cauza deshidratării și insuficienței renale);
- cetonurie (>2+), glucozurie (>2+), proteinurie (>2+) și hematurie (>2+).

În funcție de parametrii ASTRUP, CAD se clasifică în cetoză, precomă cetoacidotică sau comă cetoacidotică, precum în Tabelul 11.[1]

Tratamentul CAD constă în:[1,91,92]

- Refacerea deficitului hidro-electrolitic în 24-48 de ore cu soluții perfuzabile, de obicei ser fiziologic, 1 000 ml/oră în primele două ore, apoi 500 ml/oră în următoarele 4 ore, apoi 250 ml/oră, în funcție de gradul de deshidratare a pacientului, respectiv statusul volemic, funcția cardiacă.
- Corectarea hipopotasemiei cu soluții perfuzabile de KCl 7,45% după prima oră de rehidratare sau după reluarea diurezei, exceptând situația în care K <3,3 mmol/l.
- Restabilirea metabolismului glucidic, prin aportul adecvat de insulină, dacă K ≥3,3 mmol/l, cu monitorizarea valorilor glicemice astfel încât scăderea glicemiei să fie cu ~70 mg/dl/oră, pentru evitarea edemului cerebral.
- Combaterea acidozei, când pH <7, cu soluții perfuzabile de bicarbonat de sodiu ($NaHCO_3$) 8,4%.

Alcalinizarea rapidă poate induce hipoxie tisulară, alcaloză hipocloremică și acidoza sistemului nervos central.

- Corectarea factorilor predispozanți.
- Regim dietetic anticetogen (250 g glucide, 0 g lipide, 0 g proteine), dacă prezintă toleranță digestivă.
- Evitarea complicațiilor terapiei CAD.

Principalele **complicații** ale terapiei CAD sunt:

- Edemul cerebral: o complicație rară, dar potențial fatală, care apare mai frecvent la copii decât la adulți. Este cauzată de modificări rapide ale osmolalității și deplasările fluidelor între compartimentele intracelular și extracelular în timpul corectării hiperglicemiei și acidozei. Se manifestă prin cefalee, greață, vărsături, convulsii, edem papilar.[93]
- Hipoglicemia, prin administrarea unor doze prea mari de insulină.
- Hipopotasemia, ca urmare a tratamentului cu insulină și bicarbonat.
- Alte complicații: aritmii cardiace, edem pulmonar acut.[1]

2. Starea hiperglicemică hiperosmolară (SHH)

SHH este o complicație gravă a DZ care apare atunci când organismul nu poate folosi glucoza ca sursă de energie, din cauza rezistenței la insulină și a deficitului relativ de insulină. Insulinemia la pacienții cu SHH este suficientă pentru a inhiba cetogeneza, dar prea mică pentru a preveni hiperglicemia. SHH se caracterizează prin hiperglicemie extremă, hiperosmolalitate, deshidratare marcată, stare mintală alterată, convulsii, comă și deces.[89,94,95]

SHH apare mai frecvent la persoanele vârstnice, necunoscute anterior cu DZ tip 2, la care există anumiți factori precipitanți, precum infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale, infarct miocardic, accident vascular cerebral, pancreatită, insuficiență renală sau hepatică, anumite medicamente, condiții care determină deshidratare.[1]

Diagnosticul de SHH se bazează pe următoarele **criterii** clinice și de laborator:

- Criterii clinice: grad marcat de deshidratare (tegumente și mucoase uscate, hipotonia globilor oculari, tahicardie, hipotensiune arterială), lipsește starea de acidoză. Cea mai importantă caracteristică a SHH este starea mintală alterată, care poate varia de la confuzie la letargie și comă. De asemenea, pacientul poate avea convulsii, din cauza deshidratării cerebrale și ischemiei. Este posibil să aibă semne de infecție sau alte afecțiuni subiacente care au precipitat SHH.[89,94,95]
- Criterii de laborator: hiperglicemie marcată (>600 mg/dl), hiperosmolalitate (>320 mOsm/kg), pH-ul seric normal >7,3, deficitul anionic <2 mmol/l, dezechilibre hidro-electrolitice precum hiponatremie (din cauza efectului de diluție al hiperglicemiei), hiperkaliemie (din cauza deplasării transcelulare a potasiului de la celule la sânge ca răspuns la hiperosmolalitate și la deficitul de insulină), hipokaliemie (din cauza pierderii urinare de potasiu cu diureză osmotică), retenție azotată (din cauza deshidratării și insuficienței renale). Testele de urină pot arăta glicozurie (>2+), proteinurie (>2+) și hematurie (>2+). Spre deosebire de CAD, SHH nu provoacă de obicei cetonemie sau cetonurie.[89,94,95]

Diagnosticul diferențial se va face cu coma cetoacidotică, deshidratările de orice cauză, intoxicațiile cu metanol, salicilați sau alte perturbări metabolice care simulează SHH. Obiectivele tratamentului și managementul SHH sunt similare cu cele din CAD.

Insulina este administrată *in bolus* i.v. de 0,1 unități/kg corp, urmată de o perfuzie de 0,1 U/kg/oră, după ce a fost perfuzat primul litru de soluție salină și a fost corectată hipokaliemia. Hidratarea singură este posibil ca uneori să scadă brusc glicemia, astfel încât ar putea fi necesar ca doza de insulină să fie redusă. Reducerea prea rapidă a osmolalității poate duce la edem cerebral. Este posibil ca pacienții cu DZ tip 2 rezistent la insulină cu SHH să necesite ocazional doze mai mari de insulină. Odată ce glucoza plasmatică atinge 300 mg/dl (16,7 mmol/l), perfuzia de insulină trebuie redusă (1-2 U/oră) până când rehidratarea este completă și pacientul este capabil să se alimenteze oral. Glicemia-țintă este între 250 și 300 mg/dl (13,9-16,7 mmol/l). După recuperarea din episodul acut, de obicei pacienții sunt trecuți pe doze ajustate de insulină subcutanată.[94]

3. Hipoglicemia

Hipoglicemia este o complicație gravă a DZ, care apare atunci când nivelul glucozei din sânge scade sub limitele normale (<70 mg/dl). Hipoglicemia poate afecta funcția creierului și a altor organe care depind de glucoză ca sursă de combustibil. Hipoglicemia poate provoca diverse simptome și complicații, cum ar fi convulsii, comă și deces.[96]

Principalele **cauze** ale hipoglicemiei sunt:[96,97]

- Excesul de insulină: este posibil să apară din cauza supradozajului insulinei sau al agenților hipoglicemianți orali, a nepotrivirii dintre doza de insulină și aportul de carbohidrați sau nivelul de activitate, a întârzierii sau omisiunii meselor ori gustărilor.
- Glucoza insuficientă: este posibil să apară din cauza aportului inadecvat de carbohidrați, a

TABELUL 12. Severitatea hipoglicemiei

Tipul hipoglicemiei	Valoarea glicemiei	Caracteristici
Nivel de alarmă pentru hipoglicemie (Treapta 1)	≤70 mg/dl	Glicemia este suficient de mică pentru a fi tratată cu glucide cu absorbție rapidă și pentru a se ajusta doza de medicație antihiperglicemiantă
Hipoglicemie semnificativă clinic (Treapta 2)	<54 mg/dl	Glicemia este suficient de mică pentru a indica o hipoglicemie importantă, semnificativă din punct de vedere clinic
Hipoglicemie severă (Treapta 3)	Nu există o valoare-prag stabilită	Hipoglicemie asociată cu afectare cognitivă severă, care necesită asistența altei persoane pentru tratament

postului prelungit, malabsorbției, consumului de alcool sau bolilor hepatice.

- Utilizarea crescută a glucozei: este posibil să apară din cauza activității fizice crescute, a infecțiilor, febrei sau sarcinii.
- Alți factori: insuficiență renală, insuficiență suprarenală, hipotiroidism, hipopituitarism, medicamente (cum ar fi beta-blocante, salicilați, chinină) și tulburări genetice rare (precum hiperinsulinismul congenital).

Diagnosticul hipoglicemiei se bazează pe următoarele **criterii** clinice și de laborator:[96]

- Criterii clinice: pacientul poate prezenta simptome de hipoglicemie care pot fi clasificate în două categorii – neurogene și neuroglicopenice. Simptomele neurogene sunt cauzate de activarea sistemului nervos vegetativ ca răspuns la nivelurile scăzute de glucoză din sânge și includ transpirație, tremor, palpitații, anxietate, foame și greață. Simptomele neuroglicopenice sunt cauzate de afectarea sistemului nervos central ca urmare a nivelului scăzut de glucoză din sânge și includ confuzie, somnolență, amețeli, slăbiciune, vedere neclară, dificultăți de vorbire, cefalee și pierderea conștienței. Pacientul poate să aibă și semne ale cauzei de bază sau ale complicației hipoglicemiei.
- Criterii de laborator: glicemia <70 mg/dl.

Diagnosticul de hipoglicemie este confirmat de triada Whipple: simptome în concordanță cu hipoglicemia, valori scăzute ale glicemiei în momentul apariției simptomelor și remisiunea simptomelor după corectarea glicemiei.

Manifestările clinice ale hipoglicemiei variază în funcție de severitatea și durata afecțiunii, relatate în Tabelul 12.[1]

Principalele **complicații** ale hipoglicemiei sunt:[96,98]

- Convulsiile: contracții musculare involuntare care apar din cauza activității electrice anormale din creier, cauzate de hipoglicemie. Ele pot afecta orice parte a corpului și pot provoca pierderea conștienței, convulsii, zvâcniri sau mișcări smucite.
- Coma: stare de inconștiență care apare din cauza unei disfuncții grave a creierului, produsă de hipoglicemie. Pacientul nu răspunde la niciun stimul și poate avea modele de respirație sau semne vitale anormale.
- Decesul: oprirea ireversibilă a tuturor funcțiilor vitale, care are loc din cauza leziunilor ireversibile ale creierului produse de hipoglicemie.

În hipoglicemie, nivelul glicemiei scade sub limitele normale din cauza excesului de insulină sau a glucozei serice insuficiente. Acest lucru declanșează o serie de răspunsuri fiziologice pentru a restabili nivelul de glucoză serică la normal:[96,98]

1. Suprimarea secreției de insulină și stimularea secreției de glucagon de către celulele alfa și beta pancreatice. Aceasta reduce absorbția de glucoză a celulelor și crește producția de glucoză în ficat.
2. Activarea sistemului nervos simpatic și eliberarea de catecolamine (adrenalină și noradrenalină) de către medulosuprarenală. Aceasta îmbunătățește glicogenoliza și gluconeogeneza hepatice, inhibă secreția și acțiunea insulinei, crește ritmul cardiac și tensiunea arterială și provoacă simptome neurogene precum transpirație, tremor, palpitații și anxietate.
3. Activarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale și eliberarea de cortizol și hormon de creștere de către cortexul suprarenalei și glanda hipofiză anterioară. Aceasta crește și mai mult producția de glucoză de către ficat, scade utilizarea glucozei de către celule, inhibă secreția și acțiunea insulinei și provoacă simptome neuroglicopenice precum confuzie, somnolență, vertij, slăbiciune, vedere neclară, dificultăți de vorbire, cefalee și pierderea conștienței.
4. Activarea mecanismelor neuroglicopenice din creier, care stimulează foamea, setea și schimbările comportamentale pentru a crește aportul de glucoză sau a reduce consumul de glucoză.

Aceste răspunsuri sunt de obicei eficiente în restabilirea glicemiei la normal în câteva minute până la ore. Cu toate acestea, dacă hipoglicemia persistă sau se agravează din cauza tratamentului inadecvat sau factorilor precipitanți, aceste răspunsuri pot deveni ineficiente. Astfel, hipoglicemia severă poate provoca leziuni cerebrale ireversibile sau decesul. Prin urmare, recunoașterea și gestionarea promptă a hipoglicemiei sunt esențiale pentru a preveni complicațiile grave.

Tratamentul hipoglicemiei constă în îndepărtarea cauzei și corectarea glicemiei, în funcție de severitate:[1]

- Ușoară și moderată – este tratată de către pacient prin ingerarea de glucide cu absorbție rapidă (15-20 g), precum glucoză, zahăr, sucuri de fructe, băuturi carbogazoase cu zahăr, sirop dulce.
- Severă – necesită intervenția altei persoane, care va administra:
  - soluție de glucoză 33%, intravenos, până ce pacientul își revine;
  - glucagon 1–2 mg intramuscular sau 3 mg spray intranazal pudră.

DE REȚINUT

- CAD este o complicație metabolică acută a DZ caracterizată de hiperglicemie, hipercetonemie și acidoză metabolică.
- CAD poate apărea atunci când factorii de stres fiziologic acut (de exemplu infecții, infarct miocardic) declanșează acidoză, creșterea moderată a glucozei, deshidratare și pierderea severă de potasiu, în special la pacienții cu DZ tip 1.
- Diagnosticul CAD se bazează pe pH-ul arterial <7,3, cu un *gap* anionic >12 și cetonemie, în prezența hiperglicemiei.
- Acidoza se corectează de obicei prin administrarea de soluții perfuzabile parenterale și insulină; bicarbonatul se va administra doar în caz de acidoză marcată (pH <7) după o oră de terapie.
- Se temporizează inițierea insulinoterapiei până când potasiul seric este ≥3,3 mEq/l (≥3,3 mmol/l).
- Edemul cerebral acut este o complicație rară (aproximativ 1%), dar letală, în principal la copii și mai rar la adolescenți și la adulții tineri.
- SHH este o complicație metabolică a DZ caracterizată de hiperglicemie severă, deshidratare extremă, hiperosmolaritate și status mintal alterat.
- Pacienții cu SHH au o cantitate suficientă de insulină pentru a preveni cetoacidoza.
- Deficitul hidric poate depăși 10 l; tratamentul constă în reechilibrare hidro-electrolitică parenterală cu ser fiziologic și insulină.
- În caz de hipopotasemie, se va administra soluție KCl 7,45%, ca în tratamentul CAD.

Complicațiile cronice degenerative

Hiperglicemia cronică determină complicații multiple, în primul rând vasculare, care afectează vasele mici (microvasculare), vasele mari (macrovasculare) sau ambele.[99]

Mecanismele prin care se dezvoltă boala vasculară includ:

- Glicozilarea proteinelor serice și tisulare, cu formarea de produse finale de glicozilare avansată;
- Producția de superoxid;
- Activarea proteinkinazei C, o moleculă de semnalizare care crește permeabilitatea vasculară și provoacă disfuncție endotelială;
- Căile accelerate de biosinteză și poliol ale hexozaminei, care conduc la acumularea de sorbitol în țesuturi;
- Hipertensiunea arterială și dislipidemiile care însoțesc frecvent DZ;
- Microtromboze arteriale;
- Efecte proinflamatoare și protrombotice ale hiperglicemiei și hiperinsulinemiei, care afectează autoreglarea vasculară.

Boala microvasculară stă la baza a trei manifestări comune și devastatoare ale DZ:

- Retinopatia diabetică
- Nefropatia diabetică
- Neuropatia.

Boala microvasculară poate afecta, de asemenea, vindecarea pielii, astfel încât chiar și leziuni cutanate minore să evolueze în ulcere profunde și să se infecteze cu ușurință, în special la extremitățile inferioare. Controlul intensiv al glicemiei poate preveni sau întârzia multe dintre aceste complicații, dar, odată stabilite, ele sunt ireversibile.

Retinopatia diabetică

Retinopatia diabetică este o complicație a DZ care afectează ochii. Este cauzată de deteriorarea vaselor de sânge ale retinei. În stadiul inițial este posibil să fie asimptomatică, dar dacă nu este tratată, poate duce la orbire.[100]

Prevalența globală a retinopatiei diabetice a fost estimată la 27,9% în 2019, afectând 129 de milioane de persoane cu DZ. Se estimează că va crește la 28,8% în 2045, afectând 201 milioane de persoane cu DZ.[101,102] Prevalența variază în funcție de regiune, vârstă, durata diabetului, controlul glicemic și alți factori de risc.

Mecanismul de bază al retinopatiei diabetice implică hiperglicemia cronică și alte anomalii metabolice care declanșează o cascadă de evenimente ce duc la leziuni microvasculare retiniene. Aceste evenimente includ creșterea stresului oxidativ, inflamația, disfuncția endotelială, leucostaza, distrugerea barierei hemato-retiniene, ocluzia vasculară și ischemia.[103]

Clasificarea retinopatiei diabetice:

a) Retinopatia diabetică neproliferativă poate fi clasificată în: formă ușoară (rare microanevrisme și hemoragii intraretiniene), moderată (microanevrisme și hemoragii retiniene, exsudate moi, aspect de „mătănii" al venelor, anomalii intravasculare în cel mult două cadrane ale retinei) sau severă (hemoragii intraretiniene extinse și microanevrisme, în toate cele patru cadrane retiniene și/sau anomalii microvasculare extinse în minimum două cadrane). De obicei nu se efectuează niciun tratament în această etapă, deși există dovezi că injecțiile cu anti-factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) pot ajuta la scăderea severității retinopatiei și reducerea riscului de complicații.
b) Retinopatia diabetică proliferativă se caracterizează prin prezența vaselor de neoformație pe discul optic, care ocupă 1/4 până la 1/3 din suprafața acestuia, fără hemoragii preretiniene sau în vitros, neovase retiniene în forma ușoară, respectiv în forma gravă vase de neoformație pe disc, cu sau fără hemoragii preretiniene sau în vitros, neovase retiniene, benzi de proliferare și hemoragii în vitros și preretină.[1,104]

Tratamentul retinopatiei diabetice depinde de stadiul și severitatea bolii. Principalele obiective ale tratamentului sunt prevenirea sau întârzierea progresiei retinopatiei diabetice, păstrarea sau îmbunătățirea vederii și prevenirea orbirii. Opțiunile de tratament includ controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidelor, fotocoagularea cu laser, injecții intravitreene cu agenți anti-VEGF sau corticosteroizi și intervenții chirurgicale de vitrectomie.[103]

Boala renală diabetică sau nefropatia diabetică

Boala renală diabetică este, de obicei, un diagnostic clinic pus pe baza prezenței albuminuriei și/sau a reducerii ratei de filtrare glomerulară (RFG), în absența semnelor sau simptomelor altor cauze primare de afectare a rinichilor. Se consideră că prezentarea tipică a bolii renale diabetice include o durată lungă a DZ, retinopatie, albuminurie, fără hematurie macroscopică, și pierderea progresivă treptată a RFG. Cu toate acestea, semnele bolii renale diabetice pot fi prezente la diagnosticare sau fără retinopatie în DZ tip 2.[105,106] Prevalența variază în funcție de regiune, vârstă, durata diabetului, controlul glicemic și alți factori de risc.

Boala cronică de rinichi (BCR) poate fi clasificată în cinci stadii, în funcție de nivelul albuminuriei și RFG: normoalbuminurie (stadiul 1), microalbuminurie (stadiul 2), macroalbuminurie (stadiul 3), insuficiență renală (stadiul 4) și boală renală în stadiu terminal (stadiul 5).[107] La orice RFG, gradul de albuminurie este asociat cu riscul de boli cardiovasculare, progresia BCR și mortalitate crescută.

Tratamentul acestei complicații depinde de stadiul și severitatea bolii. Principalele obiective ale tratamentului sunt prevenirea sau întârzierea progresiei nefropatiei diabetice, păstrarea sau îmbunătățirea funcției renale și prevenirea complicațiilor cardiovasculare. Opțiunile de tratament includ controlul glicemic, al tensiunii arteriale, blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, controlul lipidelor, optimizarea stilului de viață, renunțarea la fumat și terapia de substituție renală.[108]

Neuropatia diabetică

Neuropatiile diabetice (ND) sunt complicații grave, cronice ale DZ, cu diverse manifestări clinice.[109] Ratele de prevalență pentru ND rămân ridicate, chiar și cu standardele actuale de îngrijire.[109] Din păcate, ND au fost identificate și la pacienții cu prediabet și, mai recent, la tinerii cu DZ tip 1 sau tip 2,[109-113] reprezentând astfel o povară substanțială atât pentru pacienți, cât și pentru societate.[113]

Polineuropatia senzitivă simetrică distală (PNSSD) și neuropatiile diabetice autonome, în special neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC), sunt de departe cele mai răspândite dintre ND.[109] Astfel, cercetările pentru prevenirea ND, screeningul direcționat pentru a le detecta precoce, intervențiile prompte pentru a preveni consecințele lor grave și tratamentul durerii asociate rămân componentele-cheie ale managementului ND în practica clinică.

Prevalența PNSSD este de cel puțin 20% la persoanele cu DZ tip 1 cu o durată >20 de ani, [109,113,114]10-15% dintre persoanele cu DZ tip 2 nou-diagnosticat[109,115,116] și 10-30% dintre subiecții cu prediabet sau sindrom metabolic.[109,111,112] Ratele de prevalență cresc odată cu durata bolii până la 50%.[109,117,118]

Afectarea nervoasă în PNSSD este bilaterală, simetrică, cu distribuție ascendentă „în mănușă" sau „în ciorapi".[119] PNSSD afectează în primul rând nervii senzoriali, iar simptomele și semnele variază în funcție de tipul de fibre senzoriale implicate.[109,119]

Simptomele precoce ale PNSSD sunt determinate de implicarea fibrelor mici și includ durere tip arsură (asemănătoare șocului electric), senzații de furnicături și înțepături (parestezii), hiperalgezie și durere provocată de contact (de exemplu, cu șosete, pantofi și lenjerie de pat; alodinie).[109,119] Durerea neuropată poate fi prezentă la 25-50% dintre persoanele cu PNSSD și poate fi primul simptom care determină pacienții să solicite îngrijiri medicale.[109,120] Această durere poate afecta calitatea vieții, activitățile zilnice și provoacă dizabilități substanțiale.[109]

În etapele ulterioare, deteriorarea și pierderea fibrelor mari poate provoca furnicături fără durere, pierderea senzației de protecție și un picior insensibil și amorțit, care în cele din urmă poate duce la ulcerații ale piciorului diabetic.[109] În plus, această pierdere progresivă a sensibilității la nivelul extremităților inferioare, suprapusă slăbiciunii motorii care apare în etapele ulterioare ale PNSSD, conduce la pierderea echilibrului, căderi, fracturi[121,122] și pierderea funcționalității.[109,119]

Pentru a evalua PNSSD, în practica clinică se utilizează testele de sensibilitate cutanată:[109]

- Teste pentru funcția fibrelor mici: testul *pin prick* și sensibilitatea termică.
- Teste pentru funcția fibrelor mari: percepția vibrațiilor cu un diapazon de 128 Hz, propriocepția, atingerea ușoară a monofilamentului de 10 g pe fața dorsală a halucelui bilateral și reflexele gleznei.[109]

Complicațiile piciorului diabetic (modificări cutanate, ulcerații, infecții, gangrenă) sunt frecvente și pot fi atribuite bolilor vasculare, neuropatiei și imunosupresiei relative. Aceste complicații pot duce la amputații ale membrelor inferioare.

Anumite tulburări musculo-scheletice sunt mai frecvente la pacienții cu DZ, inclusiv infarctul muscular, sindromul de tunel carpian, contractura Dupuytren, capsulita adezivă și sclerodactilia.

Tratamentul durerii neuropate constă în:

- Medicamente anticonvulsivante – pregabalina sau gabapentina, ale căror efecte secundare pot include somnolență, amețeli, umflarea mâinilor și picioarelor.
- Antidepresive – antidepresivele triciclice, cum ar fi amitriptilina, doxepina și nortriptilina, pot provoca reacții adverse neplăcute, precum xerostomie, creșterea în greutate și somnolență. Inhibitorii recaptării serotoninei și ai noradrenalinei, cum ar fi duloxetina și venlafaxina, tind să aibă mai puține efecte secundare.
- Opioide – medicamentele opioide, catramadolul și oxicodona, pot fi utilizate pentru ameliorarea pe termen scurt a durerii severe. Ele pot crea dependență și trebuie utilizate cu prudență.

Alte opțiuni terapeutice sunt:

- Fizioterapia în caz de slăbiciune musculară, terapia fizică poate ajuta la îmbunătățirea funcționalității.
- Intervenția chirurgicală în caz de leziuni severe ale nervilor, pentru a reduce presiunea asupra nervilor sau pentru a repara vasele de sânge.
- Terapii alternative, cum ar fi acupunctura, meditația sau masajul. Cu toate acestea, nu există suficiente dovezi care să susțină eficacitatea lor pentru neuropatia diabetică.

Neuropatiile autonome includ NAC și disfuncția gastrointestinală, urogenitală și sudomotorie și pot prezenta o varietate de simptome specifice.[109]

Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC)

Prevalența NAC este foarte scăzută la pacienții nou-diagnosticați cu DZ tip 1,[123] dar crește substanțial odată cu durata diabetului,[109,117] până la 30% după 20 de ani de diabet[114]. În DZ tip 2, prevalența este de până la 50% după 15 ani de diabet.[25]

Semnele NAC includ tahicardie de repaus (>100 bpm), intoleranță la efort din cauza răspunsului redus al ritmului cardiac și tensiunii arteriale, creșteri reduse ale debitului cardiac în timpul efortului și hipotensiune ortostatică (scăderea tensiunii arteriale sistolice sau diastolice cu >20 sau >10 mm Hg, respectiv, fără creșterea adecvată a frecvenței cardiace) care este, de obicei, experimentată târziu în cursul bolii.[109]

Tratamentul hipotensiunii ortostatice implică de obicei atât intervenții farmacologice, cât și non-farmacologice. Măsurile non-farmacologice includ activitatea fizică pentru a evita decondiționarea și reechilibrare hidro-electrolitică.[109]

Boala macrovasculară implică ateroscleroza vaselor mari, care poate duce la:

- Angină pectorală și infarct miocardic.
- Atacuri ischemice tranzitorii și accidente vasculare cerebrale.
- Boală arterială periferică.

Diagnosticul se pune prin anamneză și examenul fizic. Tratamentul constă în controlul riguros al factorilor de risc aterosclerotic, inclusiv normalizarea glicemiei, a lipidelor și tensiunii arteriale, combinată cu renunțarea la fumat, aportul zilnic de aspirină (dacă este indicat) și statine. O abordare multifactorială, care include managementul glicemiei, hipertensiunea arterială și dislipidemia, poate fi eficientă în reducerea ratei evenimentelor cardiovasculare. Spre deosebire de bolile microvasculare, s-a demonstrat că un control intensiv al glicemiei în monoterapie reduce riscul în DZ tip 1, dar nu în DZ tip 2. Anumite medicamente pentru DZ scad riscul de evenimente cardiovasculare adverse majore, inclusiv metformina și unii inhibitori ai SGLT-2, precum și agoniștii receptorilor de GLP-1. Cardiomiopatia diabetică rezultă din mulți factori, inclusiv ateroscleroza epicardică, hipertensiunea arterială și hipertrofia ventriculară stângă, bolile microvasculare, disfuncția endotelială și autonomă, obezitatea și tulburările metabolice. Pacienții dezvoltă insuficiență cardiacă din cauza afectării funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng și sunt mai predispuși la a dezvolta insuficiență cardiacă după infarctul miocardic.

DE REȚINUT

- Este posibil ca retinopatia diabetică să nu provoace simptome sau să dea doar tulburări ușoare inițial, însă dacă este lăsată netratată, este posibil să ducă la orbire.
- Retinopatia diabetică poate să afecteze orice pacient cu DZ tip 1 sau tip 2. Riscul de a dezvolta DZ crește odată cu vechimea diabetului și cu controlul glicemic inadecvat.
- Retinopatia diabetică afectează de obicei ambii ochi. Poate provoca vedere neclară, pete întunecate, dificultăți de a distinge culorile, pierderea vederii sau chiar orbire completă.
- Boala renală diabetică se asociază cu o durată lungă a DZ, retinopatie, albuminurie fără hematurie macroscopică și pierderea progresivă a RFG.
- Opțiunile de tratament în boala renală diabetică sau boala cronică de rinichi asociată DZ includ controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, controlul lipidelor, optimizarea stilului de viață, renunțarea la fumat și terapia de substituție renală.
- Afectarea nervoasă în PNSSD este bilaterală, simetrică, cu distribuție ascendentă în formă de „mănușă" sau „ciorapi".
- PNSSD afectează în primul rând nervii senzitivi, iar simptomele și semnele variază în funcție de tipul de fibre implicate.

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul pacienților cu DZ depinde de o serie de factori. DZ poate întuneca prognosticul pacienților prin apariția complicațiilor cronice degenerative, a complicațiilor acute metabolice și prin favorizarea apariției altor afecțiuni. Dacă tratamentul DZ și al afecțiunilor asociate este eficient, scade riscul unui prognostic nefavorabil.

Monitorizarea pacienților cu DZ cuprinde mai multe componente. În primul rând, este vorba despre automonitorizarea glicemică, care reprezintă măsurarea de către pacient a propriei glicemii, în viața de zi cu zi. Această măsurare poate fi efectuată fie cu glucometrul (în majoritatea cazurilor), fie prin intermediul sistemului de monitorizare glicemică continuă (senzorul de glicemie).

În cazul pacienților tratați cu insulină, măsurarea glicemiilor ar trebui efectuată, în mod ideal, înainte de fiecare doză de insulină, în cazul celor cu injecții multiple, și în fiecare dimineață, pe nemâncate, în cazul pacienților tratați doar cu insulină bazală. Pe lângă aceste determinări, glicemia trebuie măsurată și ori de câte ori pacientul prezintă semne de hipo- sau hiperglicemie[1].

Senzorul de glicemie se utilizează în special la pacienții cu DZ tip 1, la care doza de insulină trebuie ajustată permanent și monitorizarea continuă duce la ameliorarea controlului glicemic.

În cazul pacienților tratați cu medicație non-insulinică, automonitorizarea glicemică se recomandă mai rar, de 2-3 ori pe săptămână, alternativ în diverse momente ale zilei (dimineața, pe nemâncate, și la două ore după mesele principale).

Tratamentul DZ nu este posibil fără educația specifică pentru diabet a pacientului, astfel încât acesta să înțeleagă că el face parte din echipa terapeutică și că trebuie să aibă noțiuni despre alimentație, efortul fizic, ajustarea schemei de tratament.

Pe lângă automonitorizarea glicemiilor, controlul glicemic pe termen mai lung trebuie evaluat prin determinarea HbA1c. Periodicitatea cu care trebuie efectuată această determinare este odată la 6 luni, pentru cei cu tratament stabil, la care ținta terapeutică a fost atinsă, și odată la 3 luni atunci când ținta nu a fost atinsă și au fost efectuate modificări ale schemei de tratament[1].

Pe lângă monitorizarea controlului glicemiei, se impune și screeningul anual al complicațiilor cronice degenerative ale DZ: examenul fundului de ochi pentru retinopatie, raportul albumină/creatinină urinară și rata de filtrare glomerulară pentru boala cronică de rinichi, electrocardiograma și evaluarea cardiologică pentru boala coronariană, indicele gleznă-braț pentru arteriopatia membrelor inferioare, evaluarea neurologică pentru boala cerebro-vasculară, teste de sensibilitate, investigații paraclinice pentru neuropatie etc. Desigur, trebuie evaluat anual și profilul lipidic, acidul uric și prezența comorbidităților.

Bibliografie

1. Timar R. Noțiuni de diabet, nutriție și boli metabolice. Editura Eurobit, Timișoara, 2014.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: 2021. Available at: https://www.diabetesatlas.org.
3. Mota M, Popa SG, Mota E, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Diabetes.* 2016;8(3):336-44.
4. Vlad A, Serban V, Timar R, et al. Increased incidence of type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Romanian children. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9):973.
5. Committee ADAPP. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45(Supplement_1):S17-S38.
6. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241-55.
7. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-74.
8. Bogun MM, Bundy BN, Goland RS, Greenbaum CJ. C-peptide levels in subjects followed longitudinally before and after type 1 diabetes diagnosis in TrialNet. *Diabetes Care.* 2020;43(8):1836-42.
9. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data. *Diabetes.* 2012;61(8):2066-73.
10. Committee ADAPP. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45(Supplement_1):S46-S59.
11. Smith CJ, Almodallal Y, Jatoi A. Rare adverse events with programmed death-1 and programmed death-1 ligand inhibitors: justification and rationale for a systematic review. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(7):86.
12. Zhao Z, Wang X, Bao XQ, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(6):1527-40.
13. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29(3):292-302.
14. Hu J, Hu Y, Hertzmark E, et al. Weight change, lifestyle, and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):627-37.
15. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, et al. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(8):543-51.
16. Committee ADAPP. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in ciabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
17. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one.* 2018;13(3):e0194127.
18. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women: the Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology.* 1997;145(7):614-9.
19. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes.* 2002;51(4):1022-7.
20. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA.* 2004;292(10):1188-94.
21. Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Archives of Internal Medicine.* 1996;156(12):1307-14.
22. Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S, et al. Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of Clinical & Diagnostic Research.* 2013;7(8).
23. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1249-57.
24. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773-95.
25. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):909-15.
26. Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab.* 2007;5(4):237-52.
27. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1767-75.

28. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105(3):311-20.

29. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S151-6.

30. Grant RW, Moore AF, Florez JC. Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1107-14.

31. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4047-58.

32. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2003;284(1):E7-E12.

33. Prevention CfDCa. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. 2014 [Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf.

34. Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology.* 2002;143(2):339-42.

35. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001;24(2):382-91.

36. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism?: a population-based case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(9):1399-405.

37. Shah P, Vella A, Basu A, et al. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4053-9.

38. Carpentier A, Mittelman SD, Bergman RN, et al. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000;49(3):399-408.

39. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(10):2461-74.

40. Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes.* 2001;50 Suppl 1:S118-21.

41. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):463-78.

42. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology.* 2012;58(1):15-23.

43. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1509-17.

44. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1500-8.

45. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1518-25.

46. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes.* 2009;58(7):1526-31.

47. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest.* 2012;122(2):545-52.

48. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.

49. Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S174-7.

50. Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, et al. The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(32):12103-8.

51. Roth JD, Maier H, Chen S, Roland BL. Implications of amylin receptor agonism: integrated neurohormonal mechanisms and therapeutic applications. *Arch Neurol.* 2009;66(3):306-10.

52. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1471):1219-35.

53. Friedman JM. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):973S-9S.

54. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292-5.

55. Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev.* 2011;91(2):389-411.

56. German JP, Wisse BE, Thaler JP, et al. Leptin deficiency causes insulin resistance induced by uncontrolled diabetes. *Diabetes.* 2010;59(7):1626-34.
57. Mittendorfer B, Horowitz JF, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin treatment does not improve insulin action in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2011;60(5):1474-7.
58. Heppner KM, Tong J. Mechanisms in endocrinology: regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):R21-32.
59. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes.* 2002;51(1):124-9.
60. Volante M, Allìa E, Gugliotta P, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1300-8.
61. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):5083-6.
62. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes.* 2010;59(9):2145-51.
63. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkkö S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(10):2546-53.
64. Freeman JS. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med.* 2009;76 Suppl 5:S12-9.
65. Nauck MA, Baller B, Meier JJ. Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 3:S190-6.
66. Dungan K, Buse JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: afocus on exenatide. *Clinical Diabetes.* 2005;23(2):56-62.
67. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75(12):1272-7.
68. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2041-3.
69. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3169-76.
70. Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, et al. Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2528-33.
71. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1998;102(3):619-24.
72. World Health Organization. Diabetes. 2023. [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes].
73. Rewers A, Dong F, Slover RH, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *JAMA.* 2015;313(15):1570-2.
74. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado children, 2010–2017. *Diabetes Care.* 2020;43(1):117-21.
75. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1573-8.
76. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, et al. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2019;155:107789.
77. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019;62(7):1167-72.
78. Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. Practical classification guidelines for diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *British Journal of General Practice.* 2016;66(646):e315-e22.
79. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2021;44(11):2589-625.
80. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998–2013: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1870-7.

PARTEA a 7-a
Patologia reumatologică

CAPITOLUL 56 **Artrita reumatoidă** 897
Oana Șerban, Maria Bădărînză

CAPITOLUL 57 **Spondilartritele** 909
Maria Bădărînză

CAPITOLUL 58 **Guta** 919
Oana Șerban

CAPITOLUL 59 **Boala artrozică vertebro-periferică** 939
Daniela Fodor

CAPITOLUL 60 **Colagenozele (lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, dermato-polimiozita, boala mixtă de țesut conjunctiv)** 951

Lupusul eritematos sistemic 951
Violeta Claudia Bojincă

Scleroza sistemică 972
Laura Groșeanu

Miopatiile inflamatorii mediate imun 990
Ioana Cristina Săulescu

Boala mixtă de țesut conjunctiv 1005
Elena-Sînziana Daia-Iliescu

CAPITOLUL 61 **Vasculitele sistemice: arterita giganto-celulară, polimialgia reumatică, arterita Takayasu, poliarterita nodoasă, vasculitele ANCA-asociate, vasculitele prin complexe imune** 1011
Daniela Opriș-Belinski

Vasculitele de vas mare 1013

Vasculitele de vas mediu 1023

Vasculitele de vas mic 1026

Vasculitele prin complexe imune 1032

Capitolul 56
Artrita reumatoidă

Oana Şerban, Maria Bădărînză

Definiție

Artrita reumatoidă (AR) reprezintă o boală inflamatorie sistemică cronică, autoimună, ce presupune inflamația mediată imunologic la nivelul articulațiilor sinoviale (artrita), care conduce în final la afectarea structurii și funcției articulare.[1]

Date epidemiologice

Prevalența AR este estimată la aproximativ 1% în țările dezvoltate, cu o frecvență care variază între 0,1 și 1,9% în diferite regiuni ale lumii.[2] Afectează de două ori mai multe femei decât bărbați, iar incidența maximă este în jurul vârstei de 50 de ani, deși poate să apară la orice vârstă.[3] Dintre pacienții cu artrită precoce nediferențiată, aproximativ 30-40% vor prezenta remisiune completă, iar 1 din 4 va dezvolta în cele din urmă AR.[4]

Deși mecanismul exact al apariției AR rămâne încă necunoscut, factorii genetici sunt în mod evident importanți pentru predispoziția de a dezvolta AR, ținând cont de faptul că istoricul familial de AR crește riscul apariției acestei boli de 3-9 ori. Studiile au arătat că factorii de risc genetici determină aproximativ 50-60% din riscul de a dezvolta AR. Cel mai important factor de risc genetic cunoscut pentru apariția AR rezidă la nivelul complexului major de histocompatibilitate (MHC) și include polimorfismul genei HLA-DRB1 (mai exact al alelelor acesteia care conțin un epitop comun despre care se crede că ar fi capabil să codeze o peptidă citrulinată „artritogenă“). Aceste alele predispozante ale MHC sunt, în mod particular, asociate cu apariția AR cu anticorpi anti-proteină/peptidă citrulinată (anti-CCP) pozitivi (seropozitivă).[2,3]

Multipli factori de risc legați de mediu, stilul de viață și comportament au fost studiați din punctul de vedere al asocierii cu AR, iar dintre toți, fumatul este cel mai puternic și cel mai consistent factor de risc identificat. Și factorii de mediu sunt puternic asociați cu AR seropozitivă, inclusiv fumatul. Se estimează că riscul de apariție a bolii se datorează fumatului la aproximativ 25% dintre cazurile de AR și la 35% dintre cele seropozitive.[3] Alți factori de risc asociați cu apariția AR includ nivelul educațional redus, greutatea mare la naștere și obezitatea,[3] iar consumul moderat de alcool[5] și alăptarea[6] s-au dovedit a fi protectivi. De asemenea, expunerea la praful de silice, solvenți, poluare și lumina ultravioletă a arătat asocieri modeste cu riscul de AR. Este posibil ca factorii de mediu să interacționeze cu factorii genetici într-un mod complex, care rămâne să fie elucidat.[3]

Microbiomul este un domeniu intens investigat și studiat în ultimii ani, iar rezultatele recente în acest domeniu au sugerat existența unor dezechilibre ale microbiomului intestinal la pacienții cu AR vs. subiecți normali martori, de exemplu implicând speciile *Clostridium*, *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*.[3]

Etiopatogenie

AR este considerată în primul rând o boală a articulațiilor, însă existența unor răspunsuri imune sistemice anormale este evidentă și poate determina o varietate de manifestări extraarticulare, precum vasculită, noduli și ateroscleroză accelerată. Manifestările extraarticulare arată în mod clar faptul că AR are caracteristicile unei boli sistemice, care poate să afecteze mai multe organe. În anumite cazuri, producerea de autoanticorpi, cu formarea de complexe imune care fixează complementul, contribuie la manifestările extraarticulare.[4]

Chiar dacă nu se cunoaște cauza exactă a apariției AR, factorii genetici și de mediu sunt, în mod clar, importanți. În plus, identificarea și caracterizarea factorului reumatoid (FR) – autoanticorp care se leagă de porțiunea Fc a imunglobulinelor G (IgG) – a fost prima dovadă directă că autoimunitatea joacă un rol important în patogeneza AR. Prin studii imunogenetice detaliate s-a observat că autoimunitatea care stă la baza etiopatogeniei AR precedă debutul bolii cu până la un deceniu. De asemenea, au fost bine definite rolurile mediatorilor inflamației

TABELUL 1. Modele de debut al artritei reumatoide[2]

Caracteristică	Insidios	Acut	Atipic
Frecvența	55-56%	8-15%***	rar
Sediul inflamației	Articulații mici ale mâinilor și picioarelor*	Articulații mici și mari	Bursită sau tenosinovită
Distribuția articulară	Poliartrită, simetrică	Poliartrită, simetrică	–
Afectarea articulară	Aditivă**	Explozivă, simultană	–
Simptome de acompaniament	Redoare matinală (câteva ore)	Impotență funcțională[§]	Sindrom de tunel carpian[†]

** mai rar, se poate manifesta ca monoartită sau oligoartrită cu predilecție spre articulațiile mari (de exemplu, genunchi, coate, șolduri)*
*** inflamația de la nivelul unei articulații nu se remite complet până la apariția acesteia la nivelul altei articulații*
**** cu predilecție la pacienții vârstnici, fiind descris ca modul caracteristic de debut la vârstnici*
[§] prin durere foarte intensă care limitează funcționalitatea articulațiilor afectate, de multe ori aducând pacientul în servicii de urgență
[†] prin afectarea pumnului și compresiune pe nervul median (de exemplu, de către tenosinovite ale flexorilor)

cu molecule mici (de exemplu, metaboliți ai acidului arahidonic), ale autoanticorpilor, citokinelor, factorilor de creștere, chemokinelor, moleculelor de adeziune, ale transducției aberante a semnalului și ale metaloproteinazelor matriciale (MMPs). Celulele sinoviale (sinoviocitele) pot căpăta un comportament agresiv, invadând și distrugând cartilajul articular, osul subcondral, tendoanele și ligamentele. Pierderea ireversibilă a cartilajului și osului începe curând după debutul AR, astfel că intervenția terapeutică timpurie poate să îmbunătățească cel mai probabil rezultatele pe termen lung.[4]

AR începe cu ani înainte de apariția simptomelor clinice, perioada de la debutul autoimunității până la primele semne și simptome articulare purtând numele de AR preclinică. Această perioadă preclinică este caracterizată deseori de prezența inflamației subclinice (fără semne și simptome evidente clinic), care se reflectă în creșteri ale proteinei C reactive (PCR) și ale altor chemokine și citokine proinflamatoare.[4] Debutul bolii implică o serie de gene specifice, care determină producerea anticorpilor patogeni, ce se leagă de proteine modificate (posibil modificate prin stresul repetat al factorilor de mediu, de exemplu, fumatul, produși bacterieni și componente virale, care, cel mai frecvent, determină conversia argininei din structura proteinelor la citrulină) și conduc la autoreactivitate. Deoarece celulele T nu sunt expuse la proteinele/peptidele modificate în timpul producerii lor, acestea pot reacționa printr-un răspuns imun adaptativ normal, îndreptat împotriva acestor noi epitopi. Modificarea acestor peptide are loc la suprafața mucoaselor, precum cele de la nivelul plămânului, intestinului și cavității bucale, dar și la nivelul membranei sinoviale. Peptidele alterate sunt încărcate în celulele dendritice, prezentarea antigenelor având loc apoi la nivelul centrului germinal sinovial (microstructuri limfoide ectopice cu care inflamația sinovială din AR este în strânsă legătură) sau al organelor limfoide centrale, după ce acestea migrează prin vasele limfatice.[4,7] Celulele T sunt activate și împreună cu macrofagele produc la acest nivel citokine patogene, precum IL-17, IL-6 și factorul de necroză tumorală α (TNF-α) – citokină proinflamatoare foarte importantă în patogeneza AR – și ajută celulele B să producă anticorpi, care frecvent sunt direcționați împotriva peptidelor citrulinate – anticorpii anti-proteine citrulinate (anti-CCP sau ACPA). De-a lungul anilor, titrul anticorpilor anti-CCP crește, însă aceștia nu sunt suficienți pentru a iniția sinovita, în mod clar fiind nevoie de alți factori declanșatori, incomplet cunoscuți. Formarea de complexe imune poate fi un astfel de factor declanșator, fiind posibil să implice legarea anticorpilor de receptorii membranei sinoviale, în special la nivelul mastocitelor, determinând eliberarea de mediatori vasoactivi și facilitând astfel accesul anticorpilor anti-CCP spre articulație. Aceștia, odată ajunși în articulație, dacă își întâlnesc antigenul, pot fixa complementul, inițiind cascada inflamației, deci sinovita, determinând proliferarea sinovială și acumularea de lichid sinovial intraarticular.[4]

În cele din urmă, are loc o etapă distructivă mediată de fibroblaste și sinoviocite. Eroziunile osoase sunt produse de osteoclastele activate, iar distrugerea cartilajului apare prin acțiunea unor enzime proteolitice eliberate de sinoviocitele de la nivelul panusului (sinovialei proliferate) sau neutrofilele din lichidul sinovial. Mecanismele antiinflamatorii, precum receptorul solubil al factorului de necroză tumorală (TNF) sau citokinele supresive, nu sunt prezente suficient pentru a putea opri procesul inflamator și distructiv.[4]

Tabloul clinic

La debutul perioadei clinice a AR (AR precoce) manifestările sunt reprezentate, în mod obișnuit, de semne și simptome articulare și sistemice ușoare, manifestările extraarticulare fiind mai frecvent întâlnite tardiv în cursul bolii. Manifestările sistemice includ frecvent oboseala și mai rar scăderea ponderală și febra de grad redus. Debutul AR urmează, în general, unul dintre diferitele modele temporale, de la modelul debutului acut, exploziv, poliarticular (mai mult de cinci articulații simultan) până la un debut mult mai insidios, care poate fi oligoarticular (maximum cinci articulații) și aditiv (adăugând articulație după articulație). Câteva modele de debut al bolii sunt sumarizate în Tabelul 1.[2]

Manifestările articulare

Simptomele articulare (determinate de sinovita activă – inflamația articulațiilor sinoviale) încep, cel mai frecvent, cu redoare articulară (de obicei matinală, care durează câteva ore), durere cu caracter inflamator (care se accentuează în repaus, inclusiv nocturn, și se ameliorează cu mișcarea), tumefiere și căldură locală la palpare (Fig. 1A-C). Distribuția clasică articulară în boala precoce este la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor, fiind simetrică. Articulațiile mici cel mai frecvent implicate, mai ales în AR precoce, sunt metacarpo-falangiene (MCF), interfalangiene proximale (IFP) și metatarso-falangiene (MTF), însă inflamația din cursul AR poate afecta oricare articulație sau structură periarticulară care este tapetată de membrană sinovială (sinovite, tenosinovite, bursite – uneori chiar de la debut în cazul prezentărilor acute și atipice). În timp, pe măsură ce boala evoluează, pot fi afectate și articulațiile medii (pumni sau articulații radio-carpiene, coate, glezne) sau mari (șolduri, umeri, genunchi, coloana cervicală). Articulațiile interfalangiene distale (IFD) sunt în mod obișnuit cruțate (fiind atinse în <10% din cazuri), la fel ca și coloana vertebrală dorsală și lombară. Mai târziu pe parcursul bolii, în boala de lungă durată, AR poate atinge și articulații mai puțin obișnuite, precum temporo-mandibulară, sterno-claviculară, acromio-claviculară sau crico-aritenoidă. De asemenea, apariția deformărilor articulare este tot o caracteristică a bolii de lungă durată.[2]

Pumnul și mâna. Proliferarea sinovială de la acest nivel determină în timp distrugerea de ligamente, tendoane și regiuni articulare situate distal de capul ulnei, producând subluxații, dislocări și eroziuni osoase, care, împreună cu forțele care apar natural la nivelul structurilor articulare și periarticulare, contribuie la afectarea integrității articulațiilor radio-carpiene, radio-ulnare și medio-carpiene.[2]

Devierea ulnară a articulațiilor MCF (Fig. 1E) este o deformare caracteristică și se asociază puternic cu afectarea articulației radio-carpiene. Se consideră că această deviere ulnară apare prin slăbiciunea mușchiului și tendonului extensorului ulnar al carpului, ca o consecință directă sau indirectă a inflamației, care conduce la devierea radială a pumnului prin rotația oaselor carpiene (cele de pe rândul proximal în direcție ulnară, iar cele de pe rândul distal în direcție radială). În consecință, devierea ulnară a articulațiilor MCF și subluxația palmară asociată a acestora (Fig. 1F) se produc prin mecanism compensator, pentru a menține tendoanele digitale pe o direcție normală în raport cu radiusul. Aceste modificări, care sunt ireversibile, determină împreună o deformare caracteristică „în zig-zag" a mâinii (mână „în labă de cârtiță")[2] (Fig. 1E). De asemenea, ligamentul colateral ulnar poate fi distrus prin sinovita de la nivelul articulației ulno-carpiene, rezultând în subluxația dorsală a capului ulnar, producând clinic o proeminență care prin apăsare poate fi deplasată cu ușurință în jos (spre partea palmară) – semnul clapei de pian.[2]

La nivelul degetelor, cele mai cunoscute deformări articulare în AR sunt deformarea „în gât de lebădă" (flexia articulației IFD și hiperextensia concomitentă a articulației IFP) și degetul „în butonieră" (flexia articulației IFP și hiperextensia articulației IFD) (Fig. 1G). Afectarea policelui este și ea particulară, cea mai comună fiind o deformare similară celei „în butonieră", cu flexia articulației MCF 1 și hiperextensia articulației interfalangiene (IF), producând aspectul caracteristic de police sau deformare „în Z" (Fig. 1G). Mai rar, poate să apară deformarea „în gât de lebădă" și la nivelul policelui.[2]

O altă manifestare frecventă (aproximativ 50% dintre pacienți) a AR la nivelul mâinilor este tenosinovita (inflamația tendoanelor cu teacă sinovială), care clinic va produce un aspect de tumefiere difuză pe fața volară, ulnară sau dorsală a pumnului (Fig. 1D). Tenosinovita flexorilor poate să producă compresiune pe nervul median, determinând sindrom de tunel carpian. Proliferările sinoviale nodulare în tecile tendoanelor sau în vecinătatea sistemului de ancoraj al tendoanelor pot determina blocarea tendoanelor în flexie (deget „în resort").[2]

În cele din urmă, consecințele tuturor acestor modificări sunt reprezentate de reducerea funcționalității articulare (limitarea mișcărilor, reducerea forței, limitarea prehensiunii etc.), unele chiar debilitante, și cu afectarea calității vieții pacienților, cu deformări articulare severe, anchiloze și chiar rupturi tendinoase.

Glezna și piciorul. Afectarea gleznei și a piciorului în AR este frecventă, afectarea antepiciorului – în special a articulațiilor MTF – întâlnindu-se la până la 90% dintre pacienți la un moment dat pe parcursul bolii. În aproximativ 15% dintre cazuri poate reprezenta localizarea primelor manifestări ale bolii. Durerea rezultată din afectarea antepiciorului determină

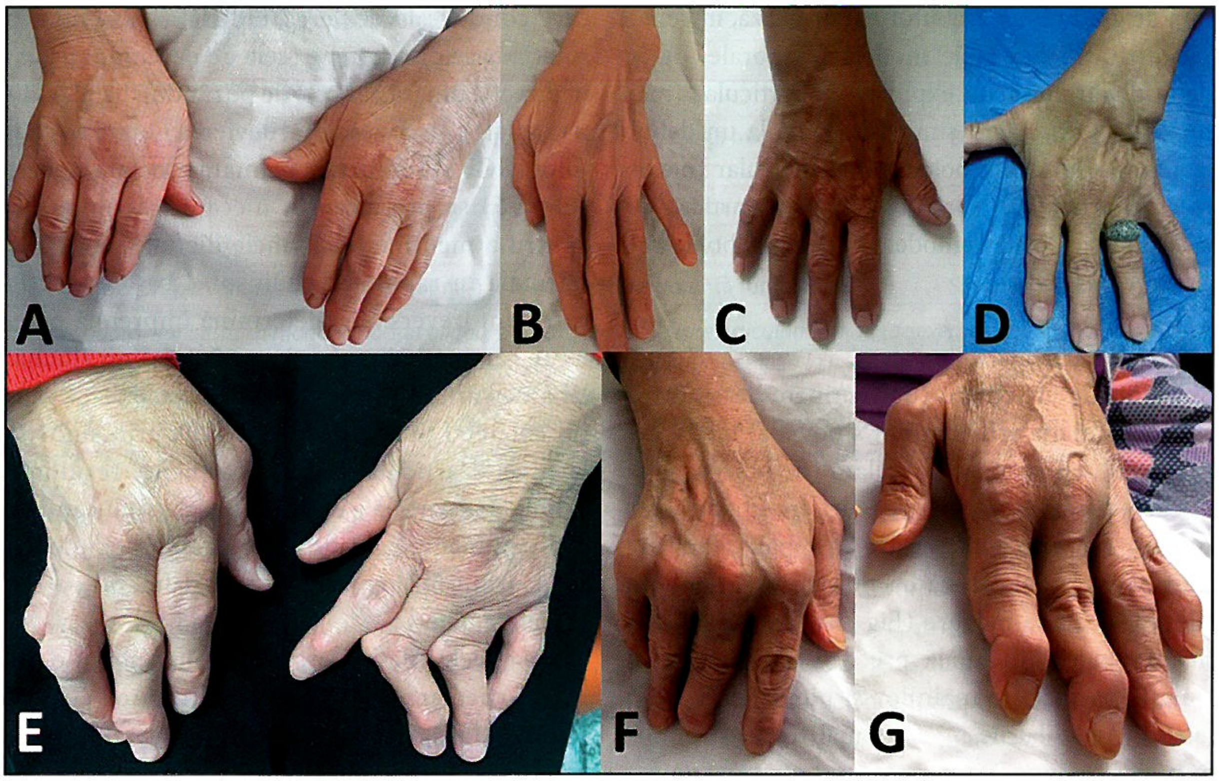


FIGURA 1. **A.** Tumefierea articulațiilor MCF 2 și 3 bilateral (aspect de artrită); **B.** Tumefiere și eritem la nivelul articulației MCF 2 (artrită); **C.** Tumefierea articulației radio-carpiene în context de artrită; **D.** aspect clinic de tenosinovită a extensorilor; **E.** Devierea ulnară a articulațiilor MCF (mâna „în labă de cârtiță"), importante deformări articulare bilateral, atrofie de mușchi interosoși, nodul reumatoid la nivelul feței dorsale a articulațiilor MCF 2 drepte și IFP 3,4 stângi; **F.** Subluxația palmară a articulațiilor MCF determină capetele metacarpienelor să proemine; **G.** Degetele 2, 3, 5 „în gât de lebădă" – flexia articulațiilor IFD și hiperextensia articulațiilor IFP, degetul 4 „în butonieră" – flexia articulației IFP și hiperextensia articulației IFD, police „în Z" – flexia articulației MCF 1 și hiperextensia articulației IF.

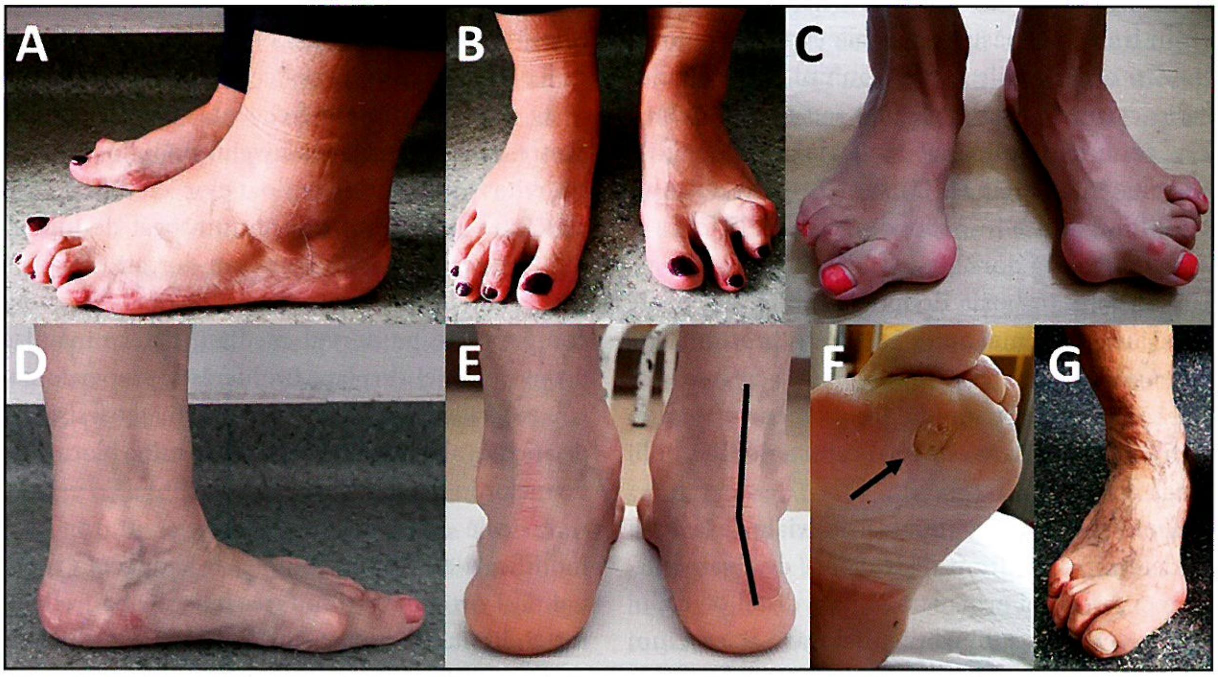


FIGURA 2. **A.** Deget 3 „în butonieră" cu clavus pe fața dorsală a articulației IFP, deget 4 „în gheară". **B.** Aceeași pacientă privită dinspre anterior: degetele 2 drept și 3 stâng „în butonieră" – degetul 3 stâng prezintă și subluxație plantară a articulației MTF 3, ceea ce face ca degetul să nu mai aibă contact cu solul; **C.** haluce valg bilateral, restul degetelor „în gheară"; **D.** Aspect de picior plat; **E.** Devierea în valg a calcaneului bilateral; **F.** Clavus (*săgeata*) pe fața plantară a articulației MTF care este subluxată plantar; **G.** Haluce valg, degetele 2 și 3 „în gheară", degetul 5 deviat în var încalecă degetul 4.

modificări ale mersului. La scurt timp după ce articulațiile MTF devin afectate, apare subluxația plantară a capetelor metatarsienelor, determinând deformarea degetului „în gheară" (*claw toe*) prin hiperextensia articulației MTF și flexia articulațiilor IFP și IFD (Fig. 2A, C) – care pot determina ulcere de presiune sau clavus sub capetele metatarsienelor (Fig. 2F) și pe fața dorsală a articulației IFP (Fig. 2A). Concomitent apare și halucele valg (Fig. 2C), care poate determina suprapunerea degetelor 2 și 3 peste acesta. Alte deformări care pot să apară la nivelul degetelor sunt degetul „în ciocan" (*mallet toe*), prin flexia articulației IFD, și degetul „în butonieră" (*hammer toe*) prin flexia articulației IFP și extensia IFD, cu sau fără hiperextensia articulației MTF (Fig. 2A, B).[2] La nivelul degetului 5 se poate întâlni devierea acestuia în var, eventual cu suprapunerea lui peste degetul 4 (Fig. 2G).

Afectarea retropiciorului și mediopiciorului este de asemenea comună în AR. Afectarea retropiciorului, care implică glezna și/sau articulația subtalară, determină devierea retropiciorului în valg (calcaneu valg – Fig. 2E) și instabilitatea gleznei (prin afectarea ligamentelor). Totodată, influențează în mod direct presiunile de la nivelul antepiciorului în ortostatism și mers. Astfel, corectarea optimă a unei deformări de la nivelul antepiciorului presupune corectarea concomitentă a oricărui defect al retropiciorului. Afectarea mediopiciorului, implicând articulațiile talo-naviculară și naviculo-cuneiforme, determină apariția piciorului plat (*pes planus*) (Fig. 2D).[2]

Coloana cervicală. Afectarea coloanei cervicale apare la până la 80% dintre pacienți, în special la cei cu boală de lungă durată sau necontrolată. Cele mai importante și severe modificări identificate clinic la pacienții cu AR sunt în legătură cu subluxația articulației atlanto-axoidiene (C1-C2). Simptomul care apare precoce și cel mai frecvent este durerea care iradiază la nivelul occiputului. La fel de grave, însă mai puțin frecvente, sunt tetrapareza lent progresivă spastică, cu hipoestezie la nivelul mâinilor, și episoadele tranzitorii de disfuncție medulară și compresiune a arterelor vertebrale – cu apariția de parestezii la nivelul umerilor sau brațelor la mișcarea capului.[2]

Manifestările extraarticulare

Întrucât AR este o boală inflamatorie sistemică, pe lângă articulații, inflamația atinge și alte țesuturi. Manifestările extraarticulare sunt identificate la aproximativ 50% dintre pacienții cu AR și prezic, de obicei, un prognostic negativ.[2] Acestea sunt sumarizate în Tabelul 2.

Simptomele constituționale. Astenia sau fatigabilitatea, febra, scăderea ponderală (în cazuri severe până la cașexie), anorexia, uneori depresia reprezintă simptome constituționale în AR și denotă, în general, un grad înalt de inflamație.[9] Acestea pot fi asociate cu diverse alte manifestări extraarticulare, precum nodulii reumatoizi, vasculita (febra >38,3 °C ridică suspiciunea vasculitei sistemice), anomalii hematologice, sindromul Felty și afectarea viscerală (pulmonară, cardiacă, renală, oculară, neurologică sau hepatică).[8,9]

Nodulii reumatoizi reprezintă una dintre cele mai tipice caracteristici ale AR (atunci când sunt identificați și confirmați histologic, fiind patognomonici pentru AR – aspectul histologic precoce sugerând că aceștia sunt o formă de vasculită a vaselor mici), apărând la aproximativ 20-40% dintre pacienții cu activitate înaltă a bolii, FR seric pozitiv și dovezi radiologice de eroziuni osoase.[2,8,9] Nodulii apar de obicei pe fețele extensoare și pe zonele de presiune (Fig. 2E), incluzând antebrațele, regiunea olecraniană, regiunea ahileană și a piciorului și la articulațiile degetelor[2,8,9] și, mai rar, la nivelul proeminențelor

TABELUL 2. **Manifestările extraarticulare ale artritei reumatoide**[8]

Categorii	Manifestări
Simptome constituționale	Febră
	Astenie
	Scădere ponderală
	Anorexie
Noduli reumatoizi	Subcutanați
	Pulmonari
Cardiovasculare	Vasculită
	Pericardită
	Miocardită
	Valvulopatii mitrale
	Tulburări de conducere
Pulmonare	Pleurită și colecții pleurale
	Fibroză interstițială
	Pneumonită
Oculare	Cheratoconjunctivita *sicca*
	Episclerită
	Sclerită
	Conjunctivită
Neurologice	Neuropatie de compresiune
	Mononeurita multiplex
	Mielopatie cervicală
	Afectarea sistemului nervos central*
Tegumentare	Ulcere distale ale membrului inferior
	Eritem palmar
	Purpură – vasculită
Hematologice	Anemie
	Trombocitoză
	Sindromul Felty (leucopenie, splenomegalie)
	Granulocitopenie
	Eozinofilie
	Crioglobulinemie
	Hipervâscozitate
Renale	Glomerulonefrită
	Amiloidoză secundară
Hepatice	Enzime hepatice crescute

* *accident vascular cerebral, crize epileptice, hemoragie cerebrală, encefalopatie, meningită*

PARTEA A 7-A

Patologia reumatologică

sacrale, al plantelor, occiputului (la pacienții imobilizați la pat), cordului și plămânilor, sclerelor (rareori determinând perforația globului ocular), sistemului nervos central și laringelui (noduli pe corzile vocale care pot produce disfonie progresivă, mimând artrita crico-aritenoidiană).[2] La examenul obiectiv, nodulii reumatoizi sunt localizați subcutanat, la palpare sunt fermi, nedureroși și mobili sau aderenți de periost, tendoane ori burse. Acești noduli regresează spontan sau sub tratament.

Nodulii reumatoizi pulmonari apar la nivelul parenchimului pulmonar, fie izolat, fie în clustere, și reprezintă marca sindromului Caplan (noduli și pneumoconioză după expunerea la silice).[2,9] Nodulii pulmonari pot cavita, conducând la apariția de fistule bronhopulmonare.[2]

Vasculita reumatoidă (o vasculită a vaselor mici și medii) este o manifestare rară (<1% dintre pacienți, mai frecventă la bărbați) care apare, în mod tipic, la pacienții cu boală de lungă durată, cu FR și anticorpii anti-CCP serici pozitivi și hipocomplementemie. Semnele cutanate ale vasculitei includ peteșii, purpură, infarcte digitale, gangrenă, *livedo reticularis*, iar în cazurile severe, ulcere mari dureroase ale extremităților inferioare.[9] Semnele și simptomele vasculitei sistemice din AR provin din ocluzia vasculară și leziunile ischemice secundare acesteia.[9] Neuropatiile senzitivo-motorii, precum *mononeurita multiplex*, pot apărea în asociere cu vasculita reumatoidă.[2] Consumul de complement, asociat cu existența complexelor imune circulante și crioglobulinelor, reprezintă indicatori ai apariției vasculitei.[2]

Afectarea pulmonară. Cea mai frecventă manifestare pulmonară a AR este pleurita, care poate produce clinic junghi toracic și dispnee, iar la examenul obiectiv frecătură pleurală (sau tablou clinic de colecție pleurală dacă s-a acumulat lichid pleural, de obicei exsudat cu număr mare de monocite și neutrofile). La pacienții cu AR este posibil să apară și boala pulmonară interstițială (în special pneumonia interstițială uzuală și pneumonia interstițială nespecifică) (la aproximativ 12% din cazuri), manifestată cu tuse seacă și dispnee progresivă. Dacă este prezentă, aceasta conferă bolii un prognostic prost, crescând mortalitatea cu 10%, însă poate să răspundă bine la terapia imunosupresoare.[9]

Afectarea cardiacă. Structura cordului cea mai supusă afectării cardiace din AR este pericardul. Inflamația pericardului sau pericardita este prezentă la aproximativ jumătate dintre pacienții cu AR, însă aceasta este manifestă clinic numai la <10% dintre ei. Cardiomiopatia poate apărea prin miocardita necrozantă sau granulomatoasă, boala coronariană (arterită coronariană) și disfuncția diastolică, frecvent subclinice. Rareori, la nivelul miocardului pot exista noduli reumatoizi sau infiltrat de amiloid. Insuficiența mitrală este cea mai frecventă valvulopatie la pacienții cu AR.[9]

Sindromul Sjögren secundar, care apare la aproximativ 10% dintre pacienții cu AR, este definit de prezența fie a cheratoconjunctivitei *sicca* (ochi uscați), fie a xerostomiei (gură uscată), în asociere cu altă boală a țesutului conjunctiv, precum AR.[9]

Afectarea hematologică. Cea mai frecventă manifestare hematologică în AR este anemia normocromă normocitară (anemie inflamatorie, gradul de anemie corelându-se cu gradul de inflamație, cuantificat prin nivelul proteinei C reactive – PCR – și viteza de sedimentare a hematiilor – VSH). Ca reactant de fază acută, nivelul trombocitelor serice poate fi crescut (trombocitoză). Sindromul Felty este rar (<1% dintre pacienții cu AR) și este definit de triada neutropenie, splenomegalie și AR nodulară (cu prezența nodulilor reumatoizi). Apare, în mod tipic, în stadiile tardive ale AR severe. La pacienții cu AR există de asemenea un risc de 2-4 ori mai mare de a dezvolta limfom, în special cu celule B.[9]

Bolile asociate

Bolile cardiovasculare. Cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu AR este patologia cardiovasculară (probabil prin prezența markerilor inflamatori serici), incidența bolii coronariene și a aterosclerozei carotidiene fiind mai mare la pacienții cu AR decât în populația generală. Insuficiența cardiacă congestivă (atât disfuncția sistolică, cât și cea diastolică) apare de două ori mai frecvent la pacienții cu AR decât în populația generală.[9]

Osteoporoza are o prevalență de 20-30% la pacienții cu AR, fiind mai frecvent întâlnită la aceștia decât în populația generală de aceeași vârstă și același sex.[9] La pacienții cu AR, aceasta poate să fie periarticulară sau difuză,[8] probabil determinată de mediul inflamator articular.[9]

Investigații paraclinice

Analizele de laborator

Pacienții cu AR, deci cu o boală inflamatorie sistemică, prezintă frecvent creșteri ale markerilor nespecifici ai inflamației, precum PCR și VSH, în special atunci când boala se află în cursul unui puseu de activitate și pacientul prezintă artrite. FR seric și anticorpii anti-CCP sunt prezenți la cei mai mulți dintre pacienții cu AR, când boala este catalogată ca fiind seropozitivă. FR este prezent la aproximativ 75-80% dintre pacienții cu AR, dar este identificat și în alte boli ale țesutului conjunctiv și la aproximativ 1-5%

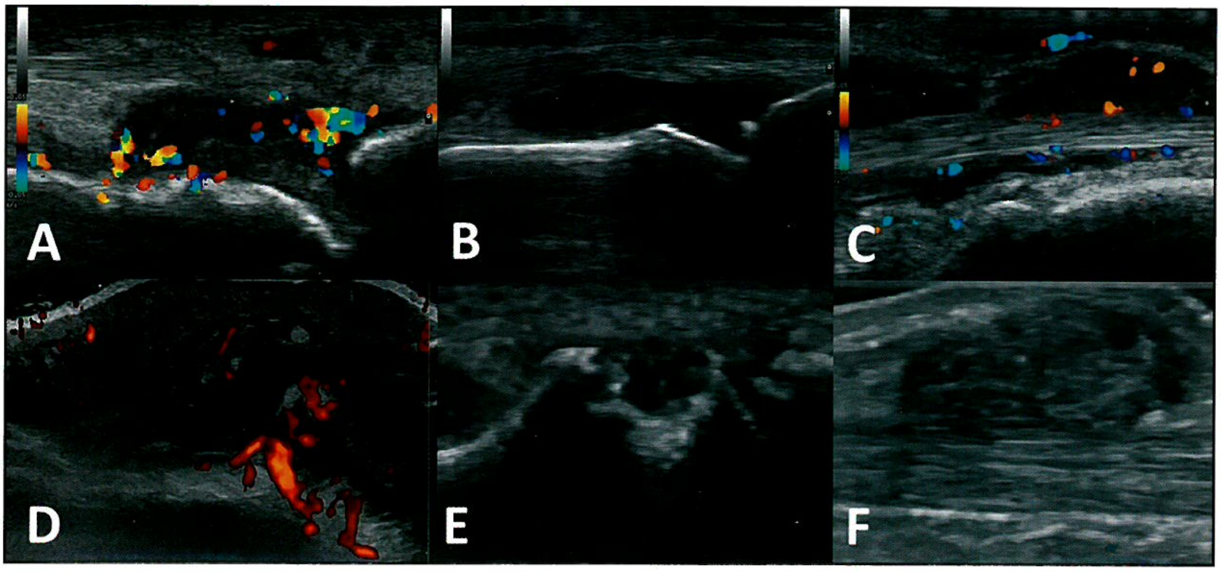


FIGURA 3. **A.** Hipertrofie sinovială cu semnal Doppler prezent la nivelul articulației MCF 2; **B.** Lichid sinovial intraarticular la nivelul articulației MCF 3; **C.** Aspect de tenosinovită cu semnal Doppler prezent; **D.** Aspect de bursită olecraniană cu semnal Doppler prezent în periferie și la nivelul septelor; **E.** Eroziunea la nivelul capului metatarsianului 5 pe fața plantară; **F.** Nodul reumatoid adiacent tendonului lui Ahile.

dintre indivizii sănătoşi. Anticorpii anti-CCP au aceeaşi sensibilitate ca şi FR, însă au o specificitate mai bună decât acesta (95%), permiţând astfel diferenţierea AR de alte tipuri de artrită. Prezenţa FR şi a anticorpilor anti-CCP la pacienţii cu AR conferă un prognostic mai prost în legătură cu apariţia deficitului funcţional şi modificărilor radiologice articulare.[9]

Analiza lichidului sinovial

Compoziţia celulară a lichidului sinovial la pacienţii cu AR reflectă un proces inflamator acut, cu leucocite care variază între 5 000 si 50 000/mm^3, neutrofilele fiind celulele dominante. Analiza lichidului sinovial este utilă în excluderea unei artrite septice sau microcristaline (gută ori condrocalcinoză).[9]

Tehnicile imagistice

Imagistica articulară serveşte atât stabilirii diagnosticului, cât şi evaluării distrugerii articulare şi monitorizării în timp a progresiei bolii.

Ecografia musculo-scheletală

Utilitatea ecografiei în AR rezidă din capacitatea acesteia de a identifica modificările structurilor articulare şi periarticulare, vascularizaţia patologică şi eroziunile osoase. Principalele modificări ecografice întâlnite în AR sunt sinovita, tenosinovita, bursita, eroziunile, distrucţia cartilajului articular şi nodulii reumatoizi.[10]

Sinovita (marcă a inflamaţiei membranei sinoviale) se identifică la articulaţiile afectate în AR, în special la cele care prezintă clinic semne de artrită. Inflamaţia membranei sinoviale determină proliferarea membranei sinoviale (hipertrofia sinovială), hiperemia (creşterea vascularizaţiei la nivelul sinovialei, identificată prin prezenţa semnalului Doppler), producerea şi acumularea de lichid intraarticular. *Hipertrofia sinovială* se identifică ecografic ca o masă intraarticulară hipoecogenă care este nedeplasabilă şi necompresibilă la apăsarea cu transductorul şi care poate prezenta semnal Doppler – cel puţin un spot de culoare la nivelul sinovialei proliferate hipoecogene (Fig. 3A). Prezenţa *lichidului sinovial* se identifică ecografic ca o masă intraarticulară anecogenă, care este deplasabilă şi compresibilă la presiunea cu transductorul (Fig. 3B). *Sinovita* presupune prezenţa hipertrofiei sinoviale hipoecogene, cu sau fără semnal Doppler la nivelul acesteia, indiferent de prezenţa lichidului sinovial. *Tenosinovita* sau inflamaţia membranei sinoviale din interiorul tecii tendoanelor este frecvent întâlnită la pacienţii cu AR încă din stadii precoce şi apare în paralel cu inflamaţia articulară. Aceasta se identifică ecografic ca o îngroşare tisulară hipoecogenă în interiorul tecii sinoviale, cu sau fără colecţie lichidiană, care poate avea semnal Doppler în interior (Fig. 3C). *Bursita*, de asemenea întâlnită la pacienţii cu AR, se produce prin inflamaţia membranei sinoviale care tapetează interiorul bursei şi care determină proliferarea sinovialei, acumularea de lichid în interiorul bursei şi destinderea acesteia. Ecografic apare ca o bursă cu pereţi îngroşaţi, destinsă de acumularea de lichid sinovial din interior, cu sau fără semnal Doppler în periferie (Fig. 3D). *Eroziunile* reprezintă caracteristici importante ale AR, fiind mărci ale distrugerii articulare. Acestea se identifică ecografic ca discontinuităţi ale conturului osos intraarticular (Fig. 3E). *Nodulii reumatoizi* apar ecografic ca noduli bine delimitaţi, hipoecogeni, omogeni, cu vascularizaţie de obicei slabă, cu sau fără o zonă centrală mai hipoecogenă decât restul nodulului, cu semnificaţia de necroză (Fig. 3F).[10]

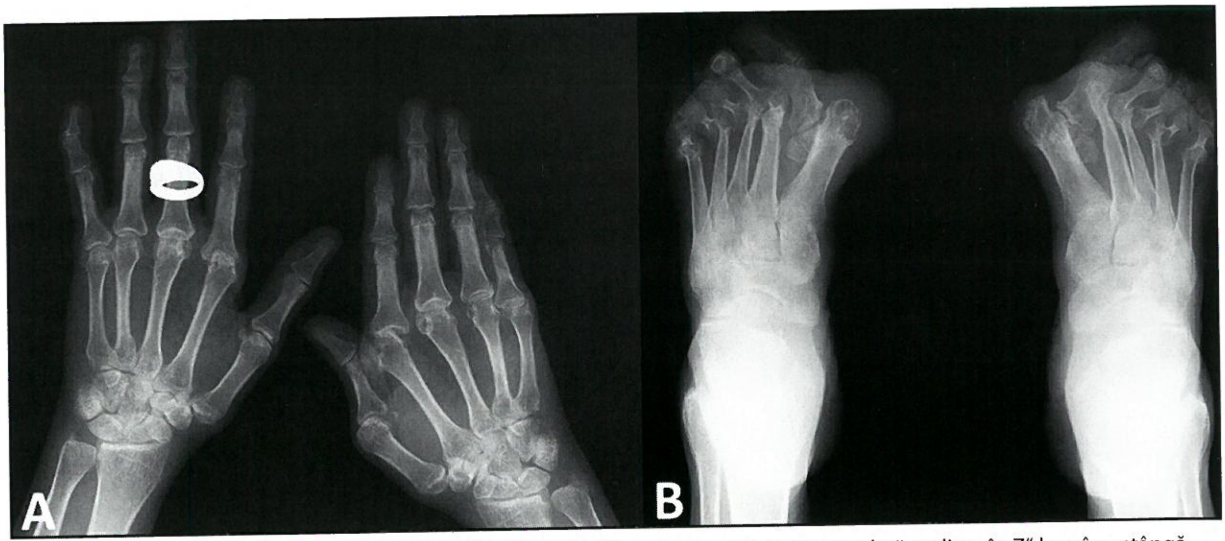


FIGURA 4. **A.** Radiografie de mâini – aspect de AR avansată – osteoporoză juxtaarticulară, police „în Z" la mâna stângă, devierea ulnară a articulațiilor MCF, subluxații ale articulațiilor MCF 2 bilateral, eroziuni la nivelul capului metacarpianului 2 stâng pe fața radială; **B.** Radiografie de picioare – aspect de AR avansată – corespunde pacientei al cărei aspect clinic este prezentat în figura 2C – subluxație severă a halucelui bilateral, eroziuni importante ale capetelor metatarsienelor 1 bilateral, devierea în valg a tuturor celorlalte articulații.

Radiografia convențională

În mod clasic, prima modificare radiologică identificată la pacienții cu AR este osteopenia periarticulară (de exemplu, osteoporoza „în bandă" juxtaarticulară a epifizelor metacarpienelor și falangelor), care apoi poate evolua spre osteoporoză difuză. Alte modificări radiologice sunt tumefierea țesuturilor moi periarticulare, îngustarea simetrică a spațiului articular, chisturile subcondrale și eroziunile subcondrale (sensibilitate redusă pentru eroziunile mici), cel mai frecvent la nivelul articulațiilor pumnului, mâinii (MCF și IFP) și piciorului (MTF), iar în stadii avansate chiar subluxații și luxații articulare și alte semne de distrucție articulară severă, inclusiv anchiloză.[2,9] Astfel, radiografia este mai utilă în evaluarea pacienților cu AR în stadii mai avansate, când există distrugere articulară și osoasă, decât în stadiile precoce. Eroziunile în AR sunt marginale și juxtaarticulare, deoarece apar în zonele în care osul este neacoperit de cartilaj, iar sinoviala vine în contact direct cu acesta (localizate periarticular în regiunile metafizare proximale și distale) și nu asociază în general osteoscleroză (Fig. 4).[2]

TABELUL 3. **Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2010 ale AR**

A. Afectarea articulară	
• o articulație mare (umeri, coate, coxo-femurale, genunchi, glezne)	0
• 2–10 articulații mari	1
• 1–3 articulații mici (cu sau fără interesarea articulațiilor mari)	2
• 4–10 articulații mici (cu sau fără interesarea articulațiilor mari)	3
• >10 articulații (cel puțin una mică)	5
B. Serologie (cel puțin unul necesar pentru clasificare)	
• FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
• FR sau anticorpi anti-CCP slab pozitivi (<3 ori valoarea normală)	2
• FR sau anticorpi anti-CCP intens pozitivi (>3 ori valoarea normală)	3
C. Reactanți de fază acută (cel puțin unul necesar pentru clasificare)	
• PCR și VSH normale	0
• PCR crescută sau VSH crescută	1
D. Durata simptomelor	
• <6 săptămâni	0
• ≥6 săptămâni	1
Este necesar un scor ≥6/10 pentru încadrarea în AR definită.	

Alte tehnici imagistice

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) oferă cea mai bună sensibilitate pentru identificarea sinovitei și a colecției lichidiene intraarticulare, precum și a eroziunilor osoase precoce și a modificărilor măduvei osoase (edemul osos sau al măduvei osoase, vizibil numai la IRM, considerat un semn precoce al bolii inflamatorii articulare), acestea din urmă cu mult înainte ca modificările osoase să fie vizibile radiologic. Utilizarea IRM uzuală este însă limitată de costurile mari și accesibilitatea mai redusă.[9] **Tomografia computerizată** (CT) are o sensibilitate foarte bună în identificarea eroziunilor osoase, chiar și a celor minime, precoce, și mai puțin bună în identificarea modificărilor țesuturilor moi. Este, însă, o metodă iradiantă, costisitoare și mai puțin accesibilă decât ecografia și radiografia și nu se utilizează de rutină în practica clinică.[10]

Diagnosticul pozitiv

La pacienții cu AR, diagnosticul pozitiv se stabilește cu ajutorul criteriilor de clasificare *American College of Rheumatology* (ACR)/*European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) din 2010 (Tabelul 3), care au o sensibilitate de 74% și o specificitate de 66%.[1] Scopul acestor criterii este de a stabili

TABELUL 4. **Principalele diagnostice diferențiale ale AR**

Diagnosticul diferențial	Caracteristici
Artrita psoriazică	• Poliartrită asimetrică, afectarea articulațiilor IFD, prezența psoriazisului cutanat sau unghial • Asocierea cu HLA-B27 pozitiv
Colagenoze	• Prezența altor elemente clinice sugestive de colagenoză (erupții cutanate, serozite, sindrom *sicca*, miozită, indurare tegumentară, fenomen Raynaud etc.) • Determinarea unor anticorpi antinucleari specifici
Boli microcristaline (guta, artrita prin depunere de pirofosfat de calciu)	• Ambele pot avea distribuție poliarticulară • Evidențierea ecografică/radiografică a depozitelor de urat monosodic sau pirofosfat de calciu • Determinarea în lichidul sinovial a cristalelor de urat monosodic sau pirofosfat de calciu
Artroza mâinilor	• Vârsta mai înaintată, durere cu caracter mecanic, redoare matinală minimă • Noduli artrozici la nivelul IFP și/sau IFD
Artrite infecțioase	• De obicei o singură articulație afectată • Cultură pozitivă din lichidul sinovial
Artrita virală/postvirală	• Poliartralgii în contextul infecțiilor acute cu citomegalovirus, virusul Epstein Barr, rubeolă, parvovirusul B19, HIV, virusurile hepatitice B și C etc. • De obicei autolimitată de la câteva zile la câteva săptămâni
Artrita reactivă	• Istoric recent de infecții (uretrite, enterite) • Afectare articulații mari, asimetric • Asocierea de entezopatii
Fibromialgia și sindromul de hipermobilitate articulară	• Artralgii, fără tumefieri sau redoare matinală • Prezența hipermobilității articulare • Absența sindromului inflamator și a anticorpilor

cât mai precoce diagnosticul de AR, acestea permițând formularea diagnosticului pozitiv chiar în primele 6 săptămâni de la debutul simptomelor.

Aceste criterii se pot folosi dacă:

- pacienții au cel puțin o articulație cu sinovită definită clinic (tumefiere) – excepție IFD, MTF I, carpo-metacarpiană (CMC) I;
- sinovita nu este mai bine explicată de către altă boală (de exemplu, lupus eritematos sistemic, gută, artrită psoriazică etc.).

Clasificarea bolii

AR se clasifică în seropozitivă sau seronegativă în funcție de prezența, respectiv absența FR sau a anticorpilor anti-CCP în serul pacienților.

Aprecierea activității bolii se face, cel mai frecvent, folosind *Disease Activity Score* la 28 de articulații (DAS28), care include evaluarea clinică (prezența durerii sau a tumefacției) a 28 de articulații (articulațiile MCF, IFP, RC ale mâinilor, coatelor, umerilor, genunchilor), aprecierea globală a stării generale de către pacient prin scala analogă vizuală (VAS) de la 1 la 100 mm și valorile markerilor inflamatori (VSH sau PCR).[11] În funcție de scorul DAS28, clasificarea AR se face astfel:

- Remisiune: DAS28 ≤2,6;
- Boală cu activitate scăzută: DAS28 ≤3,2;
- Boală cu activitate moderată: DAS28 între 3,2 și 5,1;
- Boală cu activitate crescută: DAS28 >5,1;

Scorul DAS28 se folosește în practica curentă și pentru ghidarea terapiei. Limitarea aplicării acestui scor o reprezintă absența evaluării articulațiilor gleznelor și picioarelor, ceea ce poate conduce către subaprecierea activității bolii la pacienții care prezintă simptome la acest nivel.

Diagnosticul diferențial

Principalele diagnostice diferențiale ale AR (Tabelul 4) se realizează cu boli care determină artralgii și/sau artrite, în special la nivelul mâinilor.[12]

Tratament

Pentru tratamentul AR există recomandări ale EULAR elaborate în 2010[13] și revizuite periodic, ultima revizuire fiind în 2022.[14] Recomandări de tratament, în mare parte superpozabile celor ale EULAR, a formulat și ACR.[15] Preparatele disponibile actualmente permit controlul bun al simptomelor și previn distrugerea articulară.[16]

Obiectivele tratamentului:

- Ameliorarea simptomatologiei (în special durerea și redoarea matinală);
- Păstrarea funcției articulare timp îndelungat și menținerea unui stil de viață normal;
- Prevenirea distrucției structurale și a deformărilor;
- Prevenirea apariției complicațiilor articulare și extraarticulare.

TABELUL 5. bDMARDs disponibile în AR, cu dozele uzuale folosite

bDMARDs	Molecula-țintă	Doza și calea de administrare
Etanercept	TNF	50 mg/săptămână s.c.
Infliximab	TNF	3-10 mg/kgc la 8 săptămâni i.v.
Adalimumab	TNF	40 mg la 2 săptămâni s.c.
Golimumab	TNF	50 mg/lună s.c.
Certolizumab	TNF	200 mg la 2 săptămâni s.c.
Tocilizumab	Receptorul de IL-6	162 mg/săptămână s.c.
Sarilumab	Receptorul de IL-6	150-200 mg la 2 săptămâni s.c.
Rituximab	CD20	1 000 g la 6 luni i.v.
Abatacept	CD80/86 (costimulare)	125 mg/săptămână s.c.

TABELUL 6. Algoritmul de tratament propus pentru inducerea și menținerea remisiunii în AR (adaptat)[14,16]

Etapa	Terapia standard	Terapia alternativă	Rezultate și decizii terapeutice în funcție de:		
			Remisiune sau BAJ	**Minimum 6 luni remisiune sau BAJ**	**Activitate moderată/ crescută**
Prima linie de tratament	Se inițiază csDMARDs (Metotrexat) cu GC perioadă limitată	Leflunomidă sau Sulfasalazină (dacă Metotrexat contraindicat)	Se continuă cu prima linie	Se trece la faza de remisiune	Se trece la linia a doua de tratament
Linia a doua de tratament	csDMARD + bDMARD sau csDMARD + tsDMARD*	Alt csDMARD sau combinație 2 csDMARDs	Se continuă cu linia a doua	Se trece la faza de remisiune	Se trece la linia a treia de tratament
Linia a treia de tratament	Alt bDMARDs sau tsDMARD* + csDMARD	Nu se aplică	Se continuă cu linia a treia	Se trece la faza de remisiune	Se repetă linia a treia cu alte medicamente
Faza de remisiune	Se reduc dozele sau se crește intervalul de administrare	Se reduc dozele sau se crește intervalul de administrare	Nu se aplică	Se reduc dozele sau se crește intervalul de administrare	Se revine la medicația eficientă anterior

*BAJ, boală cu activitate joasă; *Factorii de risc cardiovascular și neoplaziile trebuie luate în considerare înainte de indicarea tsDMARDs.*

***Principiile terapeutice*:**

- Inițierea cât mai precoce a tratamentului, în fereastra terapeutică („*treat-to-target*“) și inducerea remisiunii sau a activității joase în cel mai scurt timp;
- Se folosesc medicamente simptomatice pentru ameliorarea durerilor, de tip antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau glucocorticoizi (GC);
- Medicamentele imunosupresoare folosite pentru inducerea remisiunii sunt de tipul medicamente antireumatice sintetice modificatoare de boală (sDMARDs) și medicamente antireumatice biologice modificatoare de boală (bDMARDs);
- Reevaluarea și readaptarea tratamentului se face la fiecare 3-6 luni, în funcție de activitatea bolii.

Tratamentul non-farmacologic

Din tratamentul non-farmacologic fac parte educarea pacienților și activitatea fizică regulată, cu efect benefic în ameliorarea durerii, a oboselii și în păstrarea funcției fizice. În plus, se pot folosi orteze și/sau încălțăminte ortopedică la pacienții cu deformări la nivelul picioarelor.[17]

Tratamentul farmacologic

a. Tratamentul simptomatic

Este reprezentat de folosirea AINS, analgezicelor și GC. Acestea au rol în ameliorarea durerilor și a impotenței funcționale, însă nu induc remisiunea și nu influențează progresia bolii. Se recomandă folosirea dozelor cât mai mici de GC (până la 30 mg/zi) și durata cât mai scurtă pentru a limita apariția efectelor adverse. În cazul monoartritelor, dacă este posibil, se preferă administrarea intraarticulară de GC.

b. Tratamentul cu medicamente antireumatice sintetice modificatoare de boală (sDMARDs)

În AR se folosesc două tipuri de sDMARDs: cele convenționale (csDMARDs), care nu au o țintă moleculară cunoscută, și cele țintite (tsDMARDs), care interferează cu molecule specifice.

Dintre csDMARDs, Metotrexatul în doze de 10-25 mg/săptămână reprezintă prima alegere de tratament la pacienții cu AR, fiind considerat cel mai eficient. Se utilizează în asociere cu acid folic, pentru prevenirea reacțiilor adverse. Principalele reacții adverse care pot împiedica folosirea lui sunt grețurile, stomatitele, hepatocitoliza, supresia medulară și pneumonita. Ca și alternativă la metotrexat (ineficiență sau reacții adverse), se pot folosi alte csDMARDs, precum leflunomidă 20 mg/zi, sulfasalazină 2-4 g/zi sau hidroxiclorochină 400 mg/zi. În cazul ineficienței unuia dintre csDMARD, acestea se pot folosi și în combinație.

Dintre tsDMARDs, în AR se folosesc cele care interferează cu enzima Janus kinază (JAK): baricitinib (2-4 mg/zi), tofacitinib (10 mg/zi), upadacitinib (15 mg/zi), filgotinib (100-200 mg/zi). Reacțiile adverse posibile sunt infecțiile, reactivarea tuberculozei, zona zoster, citopeniile, hiperlipidemia, creșteri ale creatinkinazei, neoplazii și evenimente cardiovasculare.

c. Tratamentul cu medicamente antireumatice biologice modificatoare de boală (bDMARDs)

Sunt disponibile atât medicamente originale, cât și biosimilare, cu eficacitate asemănătoare celor originale și costuri mai reduse (Tabelul 5). Ele acționează împotriva unor molecule proinflamatoare specifice. Medicamentele bDMARDs se folosesc în caz de ineficiență a celor sDMARDs, iar înainte de inițierea lor se documentează activitatea crescută a bolii, ineficiența terapiilor anterioare și se realizează screening infecțios. Dacă unul dintre preparate este ineficient, se poate înlocui cu un altul. Principalele reacții adverse sunt reprezentate de infecții, reactivarea tuberculozei, citopenii, cancer cutanat non-melanomic, reacții la locul de injectare. Există preparate cu ținte moleculare diferite și căi de administrare subcutanat (s.c.) și intravenos (i.v.).

Modalitatea în care se inițiază, se asociază și se reduc dozele medicamentelor amintite anterior este descrisă în Tabelul 6.

Evoluție. Complicații

În majoritatea cazurilor, evoluția bolii este policiclică, cu perioade de activitate și de remisiune. Remisiunea sau boala cu activitate joasă se obțin în aproximativ 80% dintre cazuri.[18] Există situații în care evoluția este progresivă, cu perioade de remisiune incompletă. La debutul bolii, calitatea vieții este influențată de puseele inflamatorii articulare, iar ulterior, chiar dacă acestea se răresc, distrucțiile articulare sunt responsabile de impotența funcțională.

Complicațiile la nivel articular apar după evoluția îndelungată a bolii sau la pacienții necomplianți la tratament. Anchiloza apare cel mai frecvent la nivelul articulațiilor mâinilor și coatelor, cu fixarea acestora în flexie. La nivelul articulațiilor picioarelor se produc deformări în valgus ale MTF și aplatizarea arcului plantar. Artroza avansată a articulațiilor genunchilor și șoldurilor impune frecvent protezarea la aceste niveluri, pentru menținerea activității fizice. La mâini este posibil să apară atrofia mușchilor interosoși, din cauza consumului de GC, imobilizării prelungite sau neuropatiei. În plus, pacienții cu AR sunt mai predispuși la infecții, secundare atât bolii, cât și tratamentelor cu GC, sDMARDs sau bDMARDs. Cele mai frecvente infecții sunt cele respiratorii și cutanate. La pacienții cu boală îndelungată s-a observat un risc crescut de apariție a neoplaziilor, dintre care limfomul Hodgkin și carcinomul bronho-pulmonar au fost descrise cel mai frecvent[12].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Factorii de prognostic negativ asociați cu o distrucție articulară mai severă sunt dați de sexul feminin, valori crescute ale VSH, FR și a anticorpilor anti-CCP, prezența eroziunilor, cât și imposibilitatea atingerii remisiunii cu cel puțin două csDMARDs.[16,19] Inițierea tratamentului în stadiile precoce de boală contribuie la întârzierea progresiei radiologice, o activitate fizică mai bună și o remisiune susținută. În ciuda dezvoltării noilor terapii în AR, mortalitatea rămâne crescută.[3]

Activitatea bolii se apreciază folosind scorul DAS28, iar pentru evaluarea impactului bolii asupra activității fizice se folosește *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). La pacienții cu boală activă monitorizarea se face la fiecare 1-3 luni, ulterior la fiecare 6 luni. La fiecare reevaluare a pacienților se monitorizează și apariția reacțiilor adverse medicamentoase și în funcție de toate acestea se readaptează schema terapeutică.

DE REȚINUT

- Artrita reumatoidă (AR) este o boală inflamatorie sistemică, cronică, autoimună, în primul rând o boală a articulațiilor, însă care prezintă o multitudine de manifestări extraarticulare.
- Factorii genetici și de mediu joacă un rol important în etiopatogenia bolii, deși aceasta nu este complet cunoscută.
- AR preclinică poate începe cu mult înainte de apariția clinică a simptomatologiei.
- Distribuția afectării articulare este simetrică și este preponderentă la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor.
- Diagnosticul pozitiv se formulează folosind criteriile ACR/EULAR 2010.

- Tratamentul simptomatic (antiinflamatoare nesteroidiene, antialgice, glucocorticoizi) se administrează o perioadă limitată și controlează simptomele, neinfluențând evoluția bolii.
- Tratamentul imunosupresor se administrează de la debutul bolii și controlează simptomele, induce remisiunea bolii și întârzie apariția modificărilor structurale.
- Prognosticul este favorabil, cu inducerea remisiunii sau a bolii cu activitate joasă în aproximativ 80% dintre cazuri, mai ales la cei la care se instituie precoce tratamentul imunosupresor.

Bibliografie

1. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
2. Erickson AR, Cannella AC, Mikuls TR. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Ralph CB, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. p. 1167-86.
3. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:174-87.
4. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Ralph C B, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. p. 1115-66.
5. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid arthritis pathogenesis, prediction, and prevention: an emerging paradigm shift. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:181-93.
6. Chen H, Wang J, Zhou W, et al. Breastfeeding and risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2015;42:1563-9.
7. Weyand CM, Goronzy JJ. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;987:140-9.
8. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, et al. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27 (Suppl 1):S18-24.
9. Shah A, St. Clair EW. Rheumatoid arthritis. In: Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill/Medical; 2018. p. 2527-40.
10. Serban O, Fodor D. Artrita reumatoidă. In: Fodor D, editor. Ecografia musculoscheletală – Vol. *2.* Volum 2: Librex; 2018. p. 1-20.
11. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, et al. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:531-7.
12. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;170:ITC1-ITC16.
13. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
14. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:3-18.
15. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1-25.
16. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: areview. *JAMA.* 2018;320:1360-72.
17. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33:101482.
18. Aga AB, Lie E, Uhlig T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:381-8.
19. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:212-7.

Capitolul 57
Spondilartritele

Maria Bădărînză

Definiție

Spondilartritele (SpA) reprezintă un grup eterogen de boli inflamatorii cronice, care au în comun afectarea în principal a coloanei vertebrale, însă pot exista și/sau manifestări ale articulațiilor periferice, precum și manifestări extraarticulare. În funcție de predominanța afectării articulare, SpA se împart în SpA axiale și SpA periferice.[1,2] Clasificarea în funcție de manifestările clinico-radiologice grupează SpA în următoarele subtipuri:

1. Spondilita anchilozantă (SA);
2. Artrita psoriazică (APs);
3. Artrita reactivă (ARe);
4. Artrita enteropatică asociată bolilor inflamatorii intestinale;
5. SpA nediferențiată;
6. SpA cu debut juvenil

Date epidemiologice

Prevalența SpA variază în funcție de regiunea geografică, fiind cuprinsă între 0,2 și 1,6% (mai crescută în America de Nord și mai scăzută în Asia). Prevalența SA depinde și de distribuția alelei HLA-B27 în anumite grupuri de populație și variază între 0,02 și 0,35%.[3] Vârsta medie la debutul simptomelor este de 26 de ani, cu distribuția egală pe sexe în cazul SpA axiale. La cei cu SA, distribuția bărbați/femei este de 2:1.

Etiopatogenie

Etiopatogenia SpA nu este complet cunoscută, însă se presupune o asociere între predispoziția genetică și factorii de mediu. Dintre factorii genetici, cea mai frecventă asociere este cu alela HLA-B27, al cărei rol nu este încă elucidat.[4] Modificările microbiotei intestinale au fost documentate în apariția artritelor, inclusiv în cele din SpA. În fiziopatologia SpA a mai fost descrisă și calea IL-23/IL-17.[5] Stresul mecanic, în special la nivelul entezelor, determină inițierea procesului inflamator al mecanismelor dependente în special de TNF și IL-17.[6]

Tabloul clinic

Tabloul clinic în SpA este extrem de variat, având în vedere multiplele subtipuri pe care le cuprinde. Manifestările clinice pot fi grupate în afecțiuni musculo-scheletale și extraarticulare.[7]

Manifestările musculo-scheletale

1. Lombalgia joasă inflamatorie

Durerea lombară joasă este adesea primul simptom pentru care se prezintă pacienții, fiind prezent la aproximativ 75% dintre cei cu SpA axială. Apare din cauza inflamației de la nivelul articulațiilor sacroiliace (SI) și în stadiile inițiale este o durere nocturnă surdă, difuză, în regiunea fesieră sau lombară joasă, însoțită de redoare matinală. După câteva luni de la debut, durerea poate crește în intensitate și redoarea matinală devine prelungită până la câteva ore. Grupul de lucru *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) a definit lombalgia joasă inflamatorie folosind următoarele caracteristici, prezentate în Tabelul 1.[8]

Evaluarea clinică a afectării articulațiilor SI se face prin manevre de provocare a sensibilității la acest nivel. Una dintre metodele folosite presupune poziționarea pacientului în decubit dorsal și plasarea palmelor la nivelul spinelor iliace antero-superioare. Se efectuează presiune la nivelul celor două spine simultan și se evaluează apariția durerii la nivel fesier, situație în care testul este pozitiv.

TABELUL 1. Definirea lombalgiei joase inflamatorii

Criteriu de includere: durere lombară >3 luni • Debut insidios • Vârsta la debut <40 de ani • Ameliorarea după exerciții fizice • Fără ameliorare în repaus • Durere nocturnă
Lombalgia joasă inflamatorie definită dacă sunt prezente cel puțin 4 dintre cele 5 criterii.

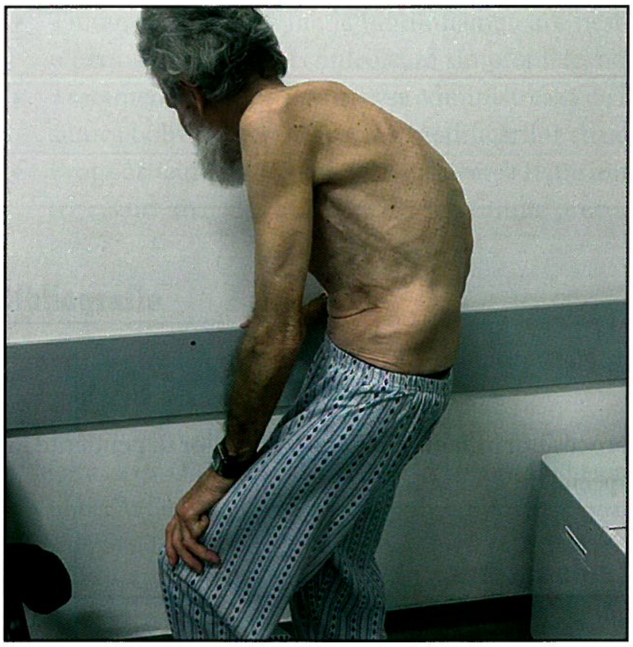


FIGURA 1. Poziția pacientului cu spondilită anchilozantă în stadiu avansat (fixarea capului în flexie, accentuarea cifozei dorsale, ștergerea lordozei lombare, imposibilitatea extensiei articulației coxo-femurale)

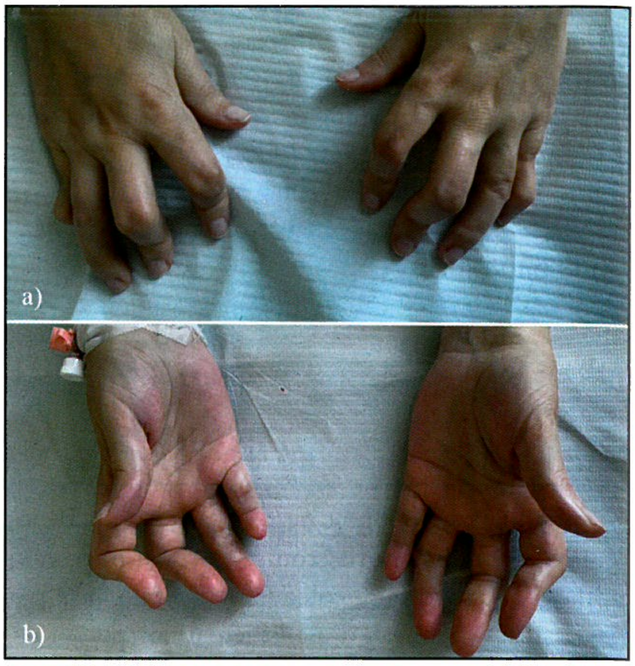


FIGURA 2. Aspectul mâinilor la o pacientă cu artrită psoriazică forma mutilantă: a) fața dorsală și b) fața palmară. Este prezentă fixarea în flexie a articulațiilor IFP II, III, IV bilateral și în extensie a articulațiilor IFD II, III, IV bilateral. La nivelul degetelor V bilateral, articulația IFP este fixată în extensie, iar articulația IFD, în flexie.

2. Durerea la nivelul coloanei vertebrale

Există situații în care durerea debutează la nivelul coloanei vertebrale sau aceasta apare după câțiva ani de la debutul lombalgiei joase inflamatorii, fiind produsă de inflamația de la nivelul corpilor vertebrali. În evoluție, se produc eroziuni la nivelul porțiunilor superioare și inferioare ale corpilor vertebrali, apariția de sindesmofite prin calcificarea inelului fibros și, în final, formarea de punți interosoase ce determină anchiloza coloanei vertebrale (așa numita „coloană de bambus“). La examenul obiectiv se poate observa ștergerea lordozei lombare, accentuarea cifozei coloanei dorsale, flexia capului și mobilitatea redusă a coloanei vertebrale în toate planurile (Fig. 1).

Verificarea mobilității coloanei lombare se face folosind testul Schober, care în mod normal are valori mai mari de 5 cm. Pentru verificarea mobilității coloanei dorsale se măsoară expansiunea toracică (valoarea normală >5 cm), iar pentru coloana cervicală se măsoară distanțele occiput-perete (valoarea normală 0 cm) și tragus-perete (valoarea normală <15 cm). În plus, aproximativ 45% dintre pacienții cu SpA axială pot să prezinte și durere la nivelul toracelui anterior, ca o consecință a afectării articulațiilor sterno-claviculare, manubrio-sternale, condro-sternale și costo-condrale.

3. Artrita periferică

În mod caracteristic, artritele periferice din SpA sunt asimetrice, oligoartrite și apar predominant la nivelul membrelor inferioare.[1] Afectarea poliarticulară, simetrică a articulațiilor interfalangiene distale (IFD) ale mâinilor poate fi întâlnită în APs. Una dintre formele cele mai severe de APs o reprezintă artrita mutilantă, în care distrucțiile articulare sunt multiple (Fig. 2). Artritele scapulo-humerală și coxo-femurală apar frecvent în primii 10 ani de evoluție și afectează aproximativ 30% dintre pacienții cu SpA.

4. Dactilita

Dactilita reprezintă tumefierea în întregime a unui deget (aspect de „cârnăcior“) și apare cu o frecvență mai mare în APs și ARe decât în SA. În cazul dactilitei există o combinație de sinovită, tenosinovită, entezită și tumefiere a țesutului celular subcutanat (Fig. 3). Dactilita nu este specifică SpA, ea fiind prezentă și în tuberculoză, sifilis, sarcoidoză sau guta tofacee.[9]

5. Entezita

Durerea poate să apară în orice loc de inserție a tendoanelor, ligamentelor, fasciilor sau capsulei articulare pe os. Cea mai tipică afectare a entezelor în SpA este entezita calcaneană posterioară sau inferioară, determinată de inflamația la inserția tendonului lui Ahile pe calcaneu, respectiv a fasciei plantare. La examenul obiectiv al pacientului aflat în ortostatism se poate observa o tumefiere în regiunea ahiliană (Fig. 4).

Alte enteze frecvent afectate și care prezintă sensibilitate la palpare sunt la nivelul crestei iliace, al tuberozității tibiale anterioare, al regiunii peritrohanteriene, epicondilita de la nivelul cotului și al peretelui toracic anterior.[10]

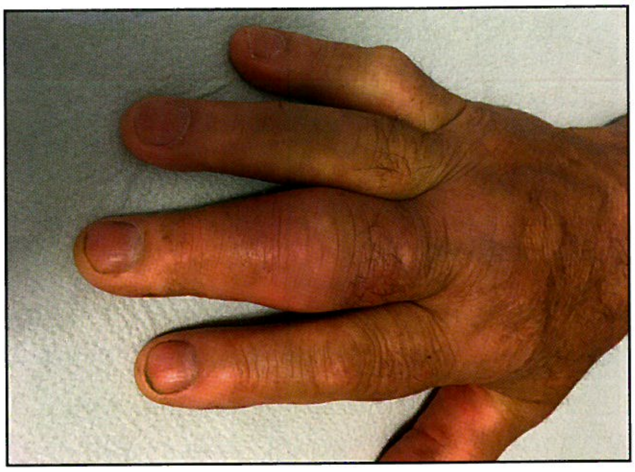


FIGURA 3. Tumefiere cu semne celsiene prezente la nivelul degetului 3 de la mână, cu aspect clinic de dactilită.

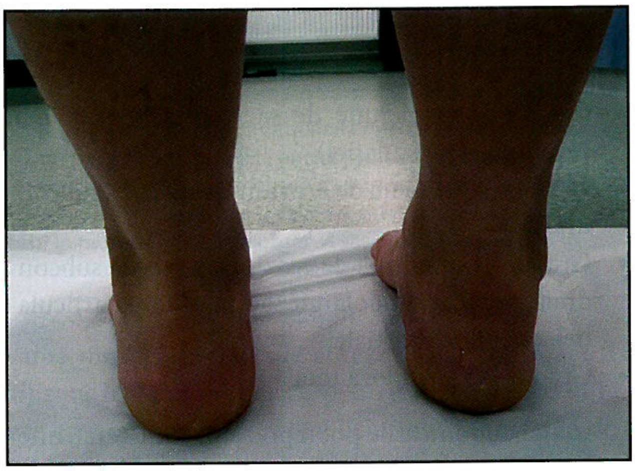


FIGURA 4. Tumefierea regiunii ahiliene în dreapta la o pacientă cu spondilartrită axială.

Manifestările extraarticulare

1. Uveita (irita sau iridociclita)

Uveita acută anterioară este cea mai frecventă manifestare extraarticulară a SpA, fiind prezentă la 20-30% dintre pacienții cu SA. Incidența uveitei este mai crescută la pacienții care au HLA-B27 pozitiv și poate fi prima manifestare a SpA.[11] Simptomatologia are debut brusc (durere oculară unilaterală, cu roșeață, fotofobie, tulburări de vedere) și trebuie tratată precoce, deoarece există riscul pierderii vederii. Mai rar, se pot întâlni și formele cronice de uveită sau localizări posterioare.

2. Manifestările dermatologice

Psoriazisul cutanat sau unghial este cea mai frecventă leziune dermatologică asociată cu SpA. În majoritatea cazurilor (până la 85%) psoriazisul precedă afectarea articulară (Fig. 5).[12] În ARe pot să apară *balanita circinata* (ulcerații nedureroase sau leziuni proeminente, eritematoase și scuamoase pe glandul penisului) și *keratoderma blenoragicum* (plăci și pustule nedureroase, eritematoase la nivelul palmelor și plantelor).

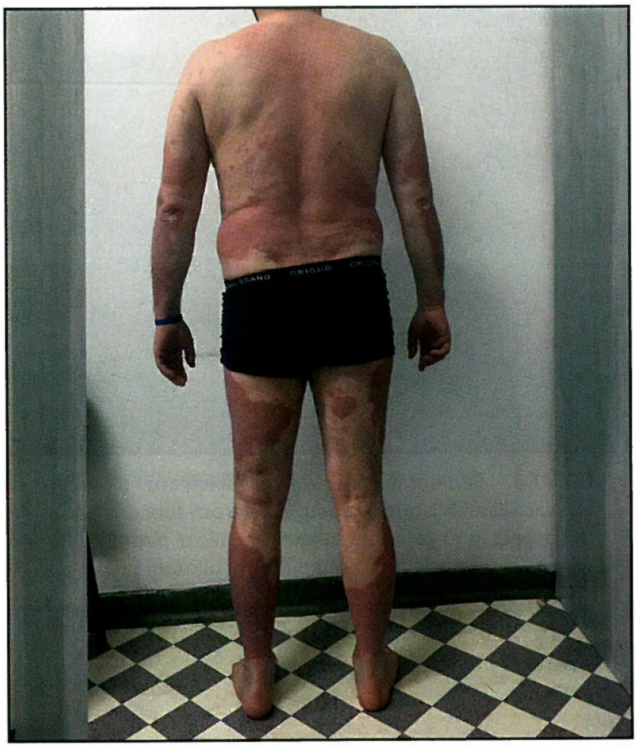


FIGURA 5. Psoriazis cutanat extins la un pacient cu artrită psoriazică.

3. Afectarea gastrointestinală

Bolile inflamatorii intestinale (BII) (boala Crohn și colita ulcerativă) sunt prezente la 6-15% dintre pacienții cu SpA. Aceștia prezintă diaree cu mucus și sânge, însoțită de dureri abdominale și scădere ponderală. Există și situații în care la pacienții cu SpA complet asimptomatici pentru o BII s-au efectuat biopsii intestinale și s-au identificat leziuni inflamatorii microscopice.

Unele afecțiuni extraarticulare, precum blocurile atrio-ventriculare, fibroza pulmonară, nefropatia cu IgA sau amiloidoza, sunt mai rar întâlnite la pacienții cu SpA.

Investigații paraclinice

Investigațiile de laborator

Niciuna dintre analizele de laborator nu este diagnostică pentru SpA, însă acestea sunt folosite în algoritmul de diagnostic și pentru monitorizarea evoluției bolii.

1. *Reactanții de fază acută* [proteina C reactivă (PCR, en. CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)] sunt crescuți la 35-50% dintre pacienții cu SpA și reprezintă markeri de boală activă. Valorile crescute ale PCR sunt factori de prognostic al progresiei radiologice și al răspunsului optim la tratamentul cu blocanți ai factorului de necroză tumorală (TNF).[13]
2. *HLA-B27 se* determină la pacienții care au context clinic sugestiv de SpA și ajută la stabilirea

diagnosticului (face parte dintre criteriile de clasificare ale SpA axiale). Este pozitiv în până la 95% dintre cazurile de SA, însă valorile negative nu exclud diagnosticul de SpA.[14] HLA-B27 este prezent și în populația generală și nu necesită monitorizare sau tratament în absența simptomatologiei specifice de SpA.

Investigațiile imagistice

1. Radiografia

Pe radiografii se observă, în general, modificări structurale care apar în stadiile avansate de boală, astfel că utilitatea lor în fazele precoce ale SpA este limitată.

Modificările de la nivelul *articulațiilor sacroiliace* sunt specifice pentru SA. Pentru gradarea sacroiliitei radiologice se folosesc criteriile New York[15]:

- Gradul 0: aspect normal;
- Gradul I: suspiciune de sacroiliită (aspect mai încețoșat al articulației);
- Gradul II: prezența de eroziuni și scleroză subcondrală;
- Gradul III: prezența de eroziuni, scleroză subcondrală, aspect pseudolărgit sau îngustat al articulației, anchiloză parțială;
- Gradul IV: anchiloză totală.

Inițial, modificările pot fi prezente unilateral, ulterior acestea tind să devină bilaterale (Fig. 6).

Primele modificări radiologice care pot fi evidențiate la nivelul *coloanei vertebrale* sunt prezente la corpii vertebrali, care au formă pătrată, secundară eroziunilor (vertebra Romanus). Entezita vertebrală poate determina apariția osteosclerozei la nivelul marginilor superioare și inferioare ale vertebrelor. Calcificarea inelului fibros duce la apariția sindesmofitelor, care în stadiile avansate determină anchiloză (apariția „coloanei de bambus") (Fig. 7).

Radiografiile *articulațiilor periferice* pot identifica osificări asociate entezitelor, tumefiere de părți moi sau eroziuni în stadiile avansate. În APs există modificări pe radiografia comparativă de mâini, sugestive pentru diagnostic: afectarea articulațiilor IFD, eroziuni marginale mari, osteoliza capetelor osoase (aspect de „stilou în călimară" – *„pencil in cup"*), osteofite periarticulare, apoziție periostală metacarpiană/metatarsiană și telescoparea oaselor în formele de APs mutilantă (Fig. 8).

2. Ecografia

Ecografia este metoda cea mai folosită pentru evaluarea artritelor periferice. În cazul SpA periferice, cu ajutorul ecografiei se identifică prezența și gradul hipertrofiei sinoviale și vascularizației, care traduc prezența inflamației sinovialei. În plus, se pot

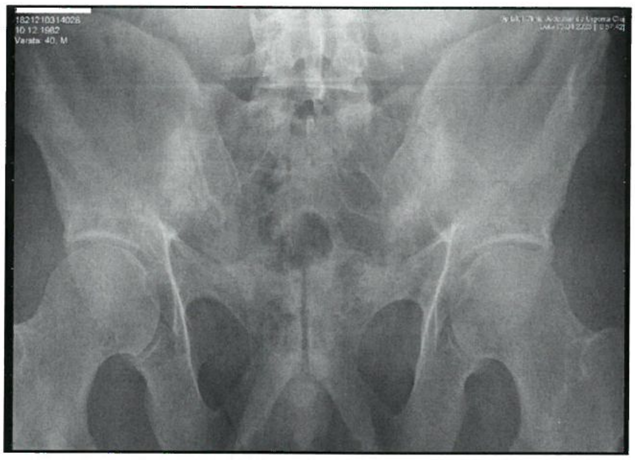


FIGURA 6. Radiografia articulațiilor sacroiliace cu aspect de sacroiliită bilaterală gradul 3 (scleroză subcondrală, aspect îngustat al articulației, anchiloză parțială) la un pacient cu spondilită anchilozantă.

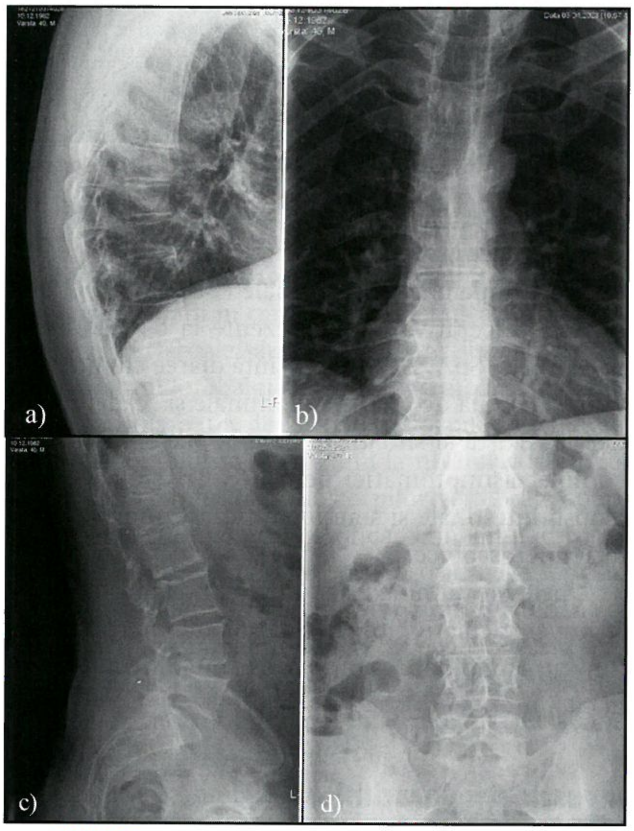


FIGURA 7. Radiografia de la nivelul coloanei dorsale – a) profil și b) față și de la nivelul coloanei lombare – c) profil și d) față – evidențiază sindesmofite la multiple niveluri, la un pacient cu spondilită anchilozantă.

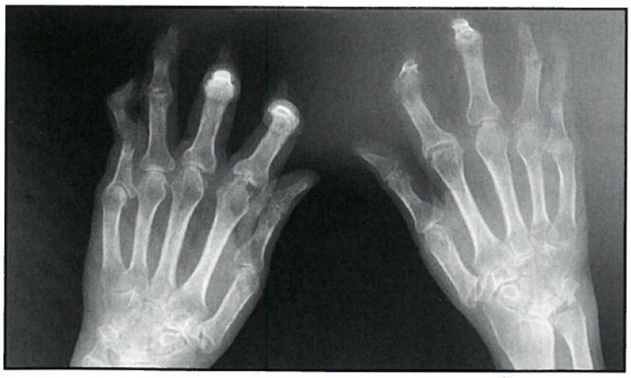


FIGURA 8. Radiografie comparativă de mâini la o pacientă cu artrită psoriazică, forma artrită mutilantă, ce evidențiază multiple deformări și distrucții osoase la nivelul degetelor mâinilor.

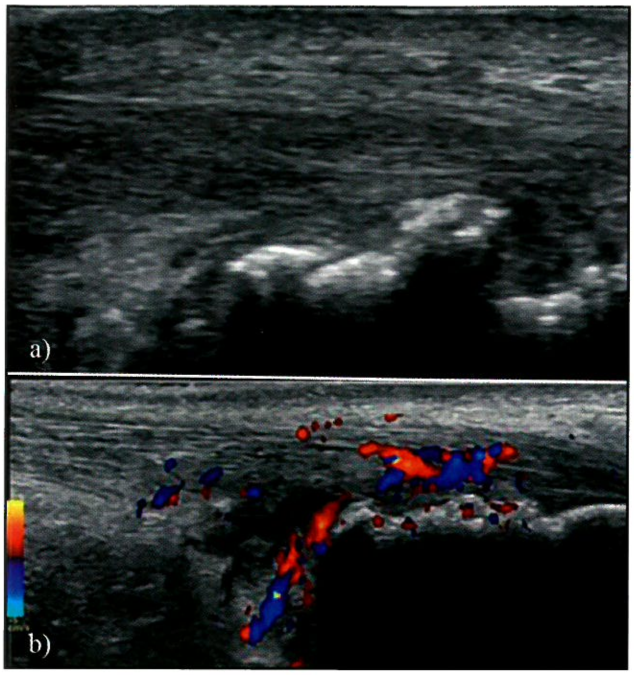


FIGURA 9. Secțiune longitudinală prin tendonul lui Ahile la un pacient cu spondilită anchilozantă, aspect de entezită ahiliană: a) În scala gri se observă ștergerea aspectului fibrilar al tendonului, cu îngroșare focală, eroziuni la nivelul calcaneului; b) În modul Doppler se observă vascularizație crescută în imediata apropiere a inserției tendonului pe calcaneu.

evalua multiplele sedii de entezite (Fig. 9). Poate fi utilizată în SpA periferice pentru manoperele ghidate ecografic de evacuare a lichidului sinovial și de administrare de preparate intraarticulare. Ecografia reprezintă și cea mai fiabilă metodă de evaluare a răspunsului la tratament.

3. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

Examinarea IRM se folosește în special când există suspiciunea afectării articulațiilor SI sau ale coloanei vertebrale și nu există încă modificări radiografice. În plus, examinarea IRM are sensibilitate crescută și identifică prezența leziunilor inflamatorii active (edemul osos, capsulita, entezita, sinovita), ceea ce determină stabilirea diagnosticului precoce.

4. Tomografia computerizată (CT)

CT este mult mai puțin utilizată comparativ cu examinarea IRM și poate fi utilizată pentru determinarea modificărilor structurale de la nivelul articulațiilor SI la pacienții la care există o contraindicație pentru efectuarea IRM.

Diagnosticul pozitiv

Grupul de lucru ASAS a propus criterii de clasificare (în funcție de care se face orientarea diagnostică) pentru diferențierea între SpA axială (Tabelul 2) și SpA periferică (Tabelul 3).[1,2] Importanța acestor criterii constă în a clasifica precoce SpA.

TABELUL 2. Criteriile de clasificare ASAS pentru SpA axială

Criteriu de includere: Durere lombară ≥3 luni și vârsta la debut <45 de ani	
Sacroiliită decelată imagistic + ≥1 dintre manifestările următoare	HLA-B27 pozitiv + ≥2 dintre manifestările următoare
• Lombalgie inflamatorie cronică • Artrită • Entezită (călcâi) • Uveită • Dactilită • Psoriazis • Boală Crohn/colită ulcerativă • Răspuns optim la AINS • Istoric familial de SpA • HLA-B27 • PCR crescută	
Sensibilitatea = 82,9%, Specificitatea = 84,4%	

TABELUL 3. Criteriile de clasificare ASAS pentru SpA periferică

Criteriu de includere: Simptome ale articulațiilor periferice la momentul evaluării
Prezența artritei SAU a dactilitei SAU a entezitei ȘI
≥1 dintre manifestările următoare • Uveită • Psoriazis • Boala Crohn/colită ulcerativă • Infecție recentă • HLA-B27 • Sacroiliită decelată imagistic SAU ≥2 dintre manifestările următoare • Artrită • Entezită • Dactilită • Lombalgie inflamatorie cronică • Istoric familial de SpA
Sensibilitatea = 77,8%, Specificitatea = 82,2%

Subtipurile de SpA

a. Spondilita anchilozantă

SA reprezintă prototipul SpA, asociat cu prezența HLA-B27 în proporție de 90%. Cele mai frecvente simptome se datorează afectării articulațiilor sacroiliace și coloanei vertebrale, însă pot fi prezente și entezite, uveite și colite. Diagnosticul pozitiv se stabilește folosind criteriile de clasificare New York modificate (Tabelul 4).[15]

b. Artrita psoriazică

Este posibil ca APs să debuteze la pacienții care au deja psoriazis sau artrita poate fi prima manifestare a bolii, psoriazisul apărând ulterior. Prezentarea clinică poate fi sub formă de monoartrită, oligoartrită, poliartrită, afectarea articulațiilor IFD, artrită mutilantă și/sau afectarea articulațiilor ȘI și a coloanei verterbrale.

Criteriile de clasificare CASPAR au fost propuse pentru stabilirea diagnosticului de APs (Tabelul 5).[16]

TABELUL 4. Criteriile de clasificare New York modificate pentru spondilita anchilozantă

Criterii clinice	*Criterii radiologice*
• Durere lombară joasă inflamatorie >3 luni • Limitarea mobilității coloanei lombare în planurile sagital și frontal • Limitarea expansiunii cutiei toracice	• Sacroiliită bilaterală grad ≥2 SAU • Sacroiliită unilaterală grad 3-4
SA definită: criteriu radiologic și ≥1 criteriu clinic **SA probabilă**: 3 criterii clinice SAU criteriu radiologic fără criterii clinice	

TABELUL 5. Criteriile de clasificare CASPAR pentru artrita psoriazică

Criteriu de includere obligatoriu: durere cu caracter inflamator la nivelul articulațiilor, coloanei vertebrale sau entezelor	
Și încă cel puțin 3 puncte dintre următoarele:	
• Psoriazis la momentul evaluării	2 puncte
• Istoric personal/familial de psoriazis	1 punct
• Dactilită	1 punct
• Formare osoasă periarticulară decelată radiografic	1 punct
• Factor reumatoid negativ	1 punct
• Distrofie unghială	1 punct

c. Artrita reactivă

Este definită ca artrită aseptică asimetrică, care apare după o infecție primară, de obicei cu localizare urogenitală (agent etiologic *Chlamydia trachomatis*) sau intestinală (agenți etiologici frecvenți *Shigella, Salmonella, Yersinia, Campilobacter*). Dintre manifestările extraarticulare, pot fi prezente manifestări oculare (conjunctivite sau uveite anterioare), leziuni cutanate (balanita circinată, *keratoderma blennoragica*), uretrite, entezite. O parte dintre pacienți pot prezenta triada artrită, conjunctivită, uretrită. Simptomatologia se remite în câteva luni, însă o parte dintre pacienți pot avea simptome trenante mai mult de 1 an.

d. Artrita enteropatică asociată bolilor inflamatorii intestinale (BII)

În cadrul colitei ulcerative sau bolii Crohn, SpA este posibil să apară până la 40% dintre pacienți. Cel mai frecvent, manifestările de SpA (artrite periferice și/sau afectarea axială) apar după diagnosticul de BII sau concomitent cu simptomele intestinale.

e. SpA nediferențiată

Sintagma „SpA nediferențiată" se folosește pentru cazurile în care nu există suficiente elemente pentru a fi încadrate în restul subtipurilor de SpA amintite anterior. În evoluție, este posibil să apară modificări clinice/paraclinice care să permită încadrarea ulterioară într-un subtip de SpA. Scopurile folosirii sintagmei menționate sunt stabilirea diagnosticului precoce și facilitarea accesului la tratament.[17]

f. SpA cu debut juvenil

Simptomele debutează în copilărie/preadolescență prin oligoartrită, dactilite sau entezite. Înainte de vârsta de 16 ani de obicei sunt forme nediferențiate și poartă denumirea de artrită idiopatică juvenilă.[18] Prognosticul este mai puțin favorabil decât în cazul SpA cu debut la vârsta adultă.[19]

Aprecierea activității bolii

La pacienții cu SA, activitatea bolii se apreciază folosind *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS),[20] care include atât evaluarea simptomelor, cât și prezența sindromului inflamator. Dacă scorul este <1,3 este definită boală inactivă, un scor între 1,3 și 2,1 semnifică boală cu activitate joasă, între 2,1 și 3,5 – boală cu activitate înaltă și >3,5 – boală cu activitate foarte înaltă. La cei cu APs se folosește scorul *Disease Activity index for Psoriatic Artrhritis* (DAPSA), care clasifică boala în remisiune, cu activitate scăzută, moderată sau înaltă.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se face în funcție de prezența afectării periferice sau axiale în cadrul SpA.

La cei cu SpA axială, diagnosticul diferențial se face cu alte diagnostice care produc durere la nivelul coloanei vertebrale sau al articulațiilor sacroiliace (Tabelul 6).[21]

În SpA periferică, diagnosticul diferențial se face cu alte boli care determină artralgii/artrite la nivelul articulațiilor mici și/sau mari (Tabelul 7).

Tratament

Obiectivele tratamentului sunt ameliorarea simptomatologiei (durere, redoare matinală, oboseală), încetinirea modificărilor structurale, păstrarea capacității funcționale timp îndelungat și prevenirea apariției manifestărilor extraarticulare și a complicațiilor.

***Principiile terapeutice*:**

- Tratamentul se inițiază cât mai precoce după stabilirea diagnosticului.
- Se explică pacientului importanța kinetoterapiei în menținerea funcției fizice.
- Clasele terapeutice disponibile sunt reprezentate de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS),

TABELUL 6. Principalele diagnostice diferențiale ale spondilartritei axiale

Diagnostic diferențial	Caracteristici
Spondilartroza	• Durere acută/cronică având caracter mecanic • Radiografic: modificări degenerative (osteofite, îngustarea spațiului intervertebral, accentuarea cifozei dorsale etc.)
Hiperostoza scheletică idiopatică difuză (DISH)	• În general modificări doar la nivelul coloanei vertebrale (osteofite importante), fără afectarea articulațiilor SI • Hiperostoză și în alte regiuni: calcaneu, umăr, olecran
Fractura vertebrală	• Durere acută la pacienți cu osteoporoză sau posttraumatic • Aspect radiologic și imagistic de fractură vertebrală
Hernia de disc cu atingere radiculară	• Durere acută cu iradiere pe traiectul nervos • Modificări specifice pe IRM coloană vertebrală
Osteita condensantă	• Descoperită frecvent incidental ca o zonă de scleroză la nivelul osului iliac, fără eroziuni • De obicei la femeile post-partum
Infecția articulației SI	• De obicei unilaterală, asociată cu alte semne de infecție • Nu există istoric de lombalgie joasă inflamatorie anterior episodului
Fibromialgia	• Clinic, durerea la nivelul punctelor fibromialgice poate fi confundată cu durerea de la nivelul entezelor • Imagistic nu există modificări de entezită

TABELUL 7. Principalele diagnostice diferențiale ale spondilartritei periferice

Diagnostic diferențial	Caracteristici
Artroza	• Durerea are caracter mecanic, prezența nodulilor artrozici la nivelul mâinilor • Modificări artrozice decelabile radiografic
Poliartrita reumatoidă	• Sunt afectate predominant articulațiile metacarpo-falangiene (MCF) și interfalangiene proximale (IFP) simetric, bilateral • Prezența FR și/sau a anticorpilor anti-CCP
Artrite microcristaline (guta, artropatia prin depunerea de cristale de pirofosfat de calciu)	• Episod acut cu monoartrită sau oligoartrită • Identificarea în lichidul sinovial de cristale de acid uric, respectiv pirofosfat de calciu

analgezice, glucocorticoizi, medicamentele antireumatice convenționale sintetice modificatoare de boală (csDMARDs), medicamentele antireumatice biologice modificatoare de boală (bDMARDs), inhibitorii kinazei *Janus* (Jak) și inhibitorii de fosfodiesterază 4 (PDE4).

- Tratamentul trebuie condus în colaborare cu medicii dermatolog, gastroenterolog sau oftalmolog, în cazul în care pacienții prezintă manifestări extraarticulare.
- Se monitorizează periodic eficacitatea tratamentului și se readaptează schema terapeutică în funcție de răspunsul individual.

Tratamentele actuale folosite au eficiență diferită în manifestările axiale, periferice, respectiv cele extraarticulare, și se aleg în funcție de predominanța acestora, așa că vor fi detaliate separat.

1. Tratamentul manifestărilor axiale

Cele mai recente recomandări de tratament pentru SpA axială au fost formulate de grupul ASAS/EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) în 2016 și revizuite în 2022.[22,23]

TABELUL 8. Principalele AINS utilizate, cu dozele maxime acceptate la pacienții cu SpA

Antiinflamator nesteroidian	Doza maximă (mg)
Celecoxib	400
Etoricoxib	90
Ibuprofen	2 400
Diclofenac	150
Ketoprofen	200
Naproxen	1 100
Meloxicam	15
Piroxicam	20

Tratamentul *non-farmacologic* reprezintă prima indicație de tratament la pacienții cu SpA, kinetoterapia periodică având rolul de a păstra mobilitatea coloanei vertebrale și de a diminua durerea și redoarea matinală. Dintre tratamentele farmacologice, AINS sunt utilizate primele la pacienții cu SpA (Tabelul 8). Acestea se folosesc o perioadă îndelungată și în doze maxime, având rolul de a împiedica progresia radiologică la nivelul coloanei vertebrale. Se preferă AINS COX-2 selective la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale concomitente. În ceea ce privește riscul

TABELUL 9. bDMARDs utilizate, dozele folosite și modul de administrare la pacienții cu SA

bDMARDs	Doza	Modul de administrare
Infliximab	5 mg/kg corp	i.v. la 8 săptămâni
Etanercept	25 mg 50 mg	s.c. de 2 ori/săptămână s.c. o dată/săptămână
Adalimumab	40 mg	s.c. la 2 săptămâni
Golimumab	50 mg	s.c. o dată/lună
Certolizumab pegol	400 mg inițial, apoi 200 mg	s.c. la 2 săptămâni
Secukinumab	150 mg/300 mg	s.c. o dată/lună

cardiovascular, naproxenul este documentat cu riscul cardiovascular cel mai scăzut.

Analgezicele de tip paracetamol și preparatele opioide au un rol limitat în tratamentul SpA axiale, însă pot fi utilizate în cazul în care alte tratamente sunt contraindicate sau slab tolerate. În ceea ce privește glucocorticoizii orali, aceștia nu și-au dovedit eficiența în SpA axială și nu ar trebui utilizați perioade îndelungate. Administrarea glucocorticoizilor intraarticular în articulația SI are rezultate contradictorii și se preferă infiltrația ghidată de CT sau IRM. Dintre csDMARDs, sulfasalazina a fost cel mai mult studiată și nu și-a dovedit eficiența pentru controlul simptomelor de la nivelul coloanei vertebrale și al articulațiilor SI, astfel că nu este indicată în tratamentul SpA axiale. Se utilizează doar la pacienții care au artrite periferice. În cazurile în care tratamentul cu AINS este ineficient și boala se menține activă, se ia în considerare folosirea bDMARDs. Se pot folosi inhibitori de TNF-a (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) sau blocante ale IL-17 (secukinumab). Dozele uzuale folosite și modul de administrare sunt redate în Tabelul 9. Aceștia și-au dovedit eficiența atât în controlul simptomatologiei, cât și în încetinirea progresiei radiologice la pacienții cu boală activă. Înainte de inițierea terapiei cu bDMARDs se realizează screeningul infecțios pentru tuberculoza latentă, hepatita B și C. Această terapie este contraindicată la pacienții cu infecții severe, insuficiență cardiacă NYHA III-IV, scleroză multiplă sau la cei care au un diagnostic recent de cancer.

2. Tratamentul manifestărilor periferice

În ghidul ASAS/EULAR din 2016 de tratament al SpA axiale[22] sunt formulate recomandări și pentru tratamentul manifestărilor periferice, însă există și recomandări de tratament pentru APs formulate de *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) și grupul EULAR.[24,25] În cazul artritelor periferice, prima opțiune terapeutică pentru controlul simptomelor o reprezintă AINS și corticoterapia locală. Spre deosebire de manifestările axiale, dacă tratamentul inițial este ineficient, folosirea csDMARDs are eficiență crescută pentru manifestările periferice. Dintre acestea, cele mai folosite sunt sulfasalazina 2-3g/zi, metotrexatul 15-20 mg/săptămână și leflunomida 20 mg/zi. În momentul în care boala rămâne cu activitate crescută, chiar dacă pacienții au doze corespunzătoare de csDMARDs, se ia în considerare folosirea bDMARDs (inhibitori de TNF-a, inhibitor de IL-17, inhibitor de IL-12/23), a inhibitorilor de *Jak* sau a inhibitorilor de PDE4 (apremilast). În tratamentul entezitelor și dactilitelor, tratamentele cu bDMARDs au eficiență dovedită.

3. Tratamentul manifestărilor extraarticulare

a. *Uveitele.* În majoritatea cazurilor de uveită acută, tratamentul local cu corticosteroizi și midriatice este eficient. Sulfasalazina este folosită în anumite cazuri pentru reducerea recurenței uveitelor. Cele mai eficiente tratamente în uveita refractară la csDMARDs sunt inhibitorii de TNF-a (infliximab, adalimumab, golimumab).

b. *Psoriazisul.* Manifestările cutanate răspund în general la tratamentul cu preparate locale care conțin corticoizi sau terapia PUVA. Dintre csDMARDs, metotrexatul are cea mai mai mare eficiență, iar dacă acesta este ineficient sau nu este tolerat, se pot folosi inhibitori de TNF-a, inhibitori de IL-17, inhibitori de IL-12/23, inhibitori de *Jak* și inhibitori de PDE4.

c. *Manifestările intestinale.* Pentru controlul simptomelor intestinale se folosește terapia de scurtă durată cu glucocorticoizi orali în asociere cu csDMARDs de tipul sulfasalazinei 2-3 g/zi, azatioprinei 1-2 g/zi sau metotrexatului 15-20 mg/săptămână, inhibitori de IL-12/23 sau inhibitori de TNF-a (cu excepția etanerceptului, care este ineficient).

Evoluție. Complicații

SpA evoluează cu perioade de activitate a bolii alternând cu perioade de remisiune. Terapiile actuale permit remisiunea îndelungată, astfel calitatea vieții pacienților s-a îmbunătățit în ultimii ani.

La pacienții cu SA se pot produce fracturi la nivelul coloanei vertebrale după traumatisme minore, din cauza coloanei vertebrale rigide și/sau osteoporotice, și care este posibil să determine inclusiv manifestări neurologice. În stadiile tardive este posibil să apară sindromul de coadă de cal. La pacienții care prezintă coxite repetate, în evoluție, este necesară efectuarea artroplastiei de șold pentru îmbunătățirea activității fizice.

Prognosticul și monitorizarea bolii

Posibilitatea efectuării multiplelor investigații care stabilesc un diagnostic precoce, precum și creșterea accesibilității la tratamente eficiente, au determinat un prognostic bun al SpA. Dintre factorii de prognostic negativ sunt menționați fumatul, inflamația extinsă la nivelul articulațiilor SI decelate prin IRM și pacienții care prezintă PCR crescută.

Monitorizarea pacienților cu SA pentru a determina activitatea bolii se face folosind în mod uzual indicele numit BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index*), care cuprinde doar evaluarea simptomelor, și scorul ASDAS, ce ține cont atât de simptome, cât și de sindromul inflamator.[26] Tratamentul se ghidează în funcție de valorile acestora. În plus, la fiecare evaluare se urmărește apariția reacțiilor adverse la tratamentul cu csDMARDs (grețuri, hepatocitoliză, citopenii), bDMARDs (infecții oportuniste, cancer cutanat non-melanomic și, ocazional, deteriorarea insuficienței cardiace) și inhibitorii *Jak* (infecții, reactivarea tuberculozei, zona zoster, citopenii, neoplazii și evenimente cardiovasculare).

DE REȚINUT

- Spondilartritele se clasifică în funcție de manifestările clinico-biologice în: spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, artrita reactivă, artrita enteropatică asociată bolilor inflamatorii intestinale, spondilartrita nediferențiată și spondilartrita cu debut juvenil.
- Principalele manifestări musculo-scheletale sunt lombalgia joasă inflamatorie, durerea și limitarea mobilității la nivelul coloanei vertebrale, artritele periferice, dactilitele și entezitele.
- Manifestările extraarticulare sunt reprezentate de uveite, psoriazis și bolile inflamatorii intestinale.
- Criteriile de clasificare elaborate de grupul *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) ghidează demersul diagnostic.
- Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), analgezicele, glucocorticoizii, medicamentele antireumatice convenționale sintetice modificatoare de boală (csDMARDs) și medicamentele antireumatice biologice modificatoare de boală (bDMARDs) sunt principalele clase de medicamente folosite în tratamentul spondilartritelor.

Bibliografie

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25-31.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
3. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, et al. Global prevalence of spondyloarthritis: asystematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1320-31.
4. Navid F, Holt V, Colbert RA. The enigmatic role of HLA-B*27 in spondyloarthritis pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2021;43:235-43.
5. Mauro D, Thomas R, Guggino G, et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:387-404.
6. Russell T, Bridgewood C, Rowe H, et al. Cytokine „fine tuning" of enthesis tissue homeostasis as a pointer to spondyloarthritis pathogenesis with a focus on relevant TNF and IL-17 targeted therapies. *Semin Immunopathol.* 2021;43:193-206.
7. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1511-21.
8. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784-8.
9. Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:338-41.
10. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:127-32.

11. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:487-505.
12. Erickson AR, Cannelia AC, Mikuls TR. Psoriatic arthritis. In: Firestein GS, Ralph C B, Gabriel SE, Mclnnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. p. 1285-308.
13. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1388-98.
14. Hayward RJ, Machado PM. Classification criteria in axial spondyloarthritis: what have we learned; where are we going? *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46:259-74.
15. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
16. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-73.
17. Deodhar A, Miossec P, Baraliakos X. Is undifferentiated spondyloarthritis a discrete entity? A debate. *Autoimmun Rev.* 2018;17:29-32.
18. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
19. Srinivasalu H, Treemarcki EB, Redmond C. Advances in juvenile spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23:70.
20. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18-24.
21. Jurik AG. Diagnostics of sacroiliac joint differentials to axial spondyloarthritis changes by magnetic resonance imaging. *J Clin Med.* 2023;12.
22. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91.
23. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:19-34.
24. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:465-79.
25. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:700-12.
26. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S47-58.

Capitolul 58
Guta

Oana Şerban

Definiţii

Guta reprezintă o boală metabolică cronică, produsă prin depunerea de cristale de urat de sodiu monohidrat (USM, *en.* MSU) la nivelul articulaţiilor şi altor ţesuturi.[1] Termenul *gută* este utilizat efectiv ca reprezentând un grup eterogen de boli care se întâlnesc exclusiv la oameni şi care cuprind următoarele caracteristici, în diferite combinaţii: 1) hiperuricemie, 2) atacuri recurente de artrită acută, în cursul cărora cristalele de USM sunt decelabile în lichidul sinovial şi intraleucocitar, 3) formarea de agregate de cristale de USM (tofi) în articulaţii în special, dar şi în jurul articulaţiilor, care pot produce deformări şi dizabilitate, 4) boală renală interesând structurile glomerulare, tubulare şi interstiţiale, dar şi vasele de sânge, şi 5) nefrolitiază urică.[2]

Hiperuricemia (HU) este definită ca o creştere a concentraţiei serice a acidului uric (AU) în organismul uman de peste 6,8 mg/dl.[3]

Date epidemiologice

HU este relativ comună în populaţia generală, înregistrând prevalenţe care variază între 2,6 şi 47,2% în diferite populaţii. Concentraţia serică de urat poate să varieze cu vârsta sau în funcţie de gen. Copiii au un nivel de AU seric între 3 şi 4 mg/dl datorită clearance-ului renal crescut. La pubertate, concentraţia serică a AU creşte cu 1-2 mg/dl la persoanele de sex masculin, acest nivel mai crescut menţinându-se pe tot parcursul vieţii. Femeile, însă, prezintă doar minime modificări ale nivelului de AU seric până la menopauză (prin acţiunea hormonilor sexuali având loc o reabsorbţie tubulară postsecretorie de urat mai redusă, deci o excreţie crescută de AU), când nivelul AU seric creşte şi se apropie de cel întâlnit la bărbaţii adulţi.[2]

Guta este recunoscută drept una dintre cele mai frecvente artropatii inflamatorii.[1] Incidenţa gutei variază în diferitele populaţii, având o prevalenţă globală între sub 1% şi 15,3%, cu tendinţa la creştere în ultimii ani. Prevalenţa creşte odată cu vârsta şi cu nivelul seric de AU.[2] Guta afectează în special bărbaţii, începând de la vârsta mijlocie până la vârsta înaintată, şi femeile în perioada post-menopauză.[4] Primul atac de gută apare în mod obişnuit la vârste între 40 şi 60 de ani la bărbaţi şi după 60 de ani la femei. Debutul la o vârstă sub 25 de ani ar trebui să ridice suspiciunea unei forme neobişnuite de gută.[2]

Factorii de risc

Guta este cunoscută încă din vechi timpuri drept „boala regilor“ şi „regina bolilor“. Se cunoştea încă de pe atunci asocierea dintre gută, pe de o parte, şi consumul de carne de vânat (carne roşie – bogată în purine) şi alcool, pe de altă parte.[5]

Dieta influenţează nivelul seric al AU, acesta crescând prin consumul de carne, fructe de mare (bogate în purine) sau îndulcitori care conţin fructoză [metabolismul fructozei presupunând fosforilarea de către adenozin-trifosfat (ATP), care declanşează atât catabolismul purinelor, cât şi biosinteza purinică *de novo*] şi scăzând prin consumul de lactate (consumul de lapte cel puţin o dată pe zi sau de iaurt cel puţin o dată la două zile se asociază cu niveluri mai reduse de AU). Consumul de preparate de ovăz şi legume bogate în purine (spanac, conopidă, mazăre, linte, ciuperci etc.) nu se asociază cu un risc crescut de a dezvolta gută.[5]

Consumul de alcool produce HU, riscul de a dezvolta gută variind cu tipul de băutură alcoolică ingerată. Berea, care, pe lângă conţinutul de alcool, este şi bogată în purine, se asociază cu cel mai mare risc de a dezvolta gută, semnificativ mai mare decât băuturile spirtoase. Consumul moderat de vin nu creşte riscul de a dezvolta gută, însă cantitatea totală de alcool consumată se corelează puternic cu riscul de gută.[5]

Factorii genetici. Aproximativ 40% dintre pacienţii cu gută au un istoric familial de gută. Datele disponibile sugerează că nivelul seric al AU este controlat poligenic. Există forme rare de HU şi gută, precum deficienţa de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (HGPRT), hiperactivitatea fosforibozil-1-pirofosfat sintetazei (PRPP) şi nefropatia juvenilă hiperuricemică familială, care au o cauză genetică clară, cu manifestări încă din copilărie sau de la vârsta de adult tânăr.[5] Au fost identificați 183 de loci care influențează nivelul seric al AU (îl cresc sau îl scad), iar 55 dintre aceștia s-au asociat cu un risc crescut de gută.[6] La majoritatea pacienților cu gută, însă, aceste erori înnăscute discrete ale metabolismului AU nu sunt prezente și nu explică boala, mecanismul HU fiind simpla excreție renală ineficientă a AU.[5]

Etiopatogenie

AU este un produs de degradare a nucleotidelor purinice, iar generarea acestuia depinde în mod direct atât de producția intrinsecă de purine, cât și de aportul alimentar de purine.[2] Procesul de biosinteză a purinelor este intens consumator de energie, necesitând consumul a multiple molecule de ATP pentru fosforilare. AU este un produs final de degradare a purinelor, astfel că eliminarea acestuia din organism depinde exclusiv de excreția acestuia, iar echilibrul dintre producție și excreție determină nivelul seric de AU. Majoritatea persoanelor mențin astfel un nivel stabil al AU între 4 și 6,8 mg/dl, având o cantitate totală de AU în organism de aproximativ 1 000 mg.[2]

Excreția acidului uric este reglată de către rinichi și tractul gastrointestinal (intestin). Rinichiul, cu excepția situațiilor extreme de insuficiență renală, este principalul organ excretor al AU, ceea ce face ca acesta să aibă o concentrație direct proporțională cu cea a creatininei serice.[2,6] AU – sub formă de anion de urat – circulă în sânge nelegat de proteinele plasmatice.[2] Astfel, întreaga cantitate de urat care intră în rinichi prin arteriola aferentă suportă ultrafiltrare la nivel glomerular. Acesta este filtrat liber de către glomeruli, iar ulterior excreția sa (inițial sub formă de ion de urat monovalent) este controlată printr-un grup de transportori ai AU de la nivelul tubulilor proximali[6] în etape: 1) etapa de reabsorbție – în care 90-98% din uratul filtrat este recuperat, și 2) etapa de secreție – în care uratul reabsorbit este transportat înapoi în lumenul tubulului.[2] Astfel, aproximativ 10% din cantitatea de urat filtrată la nivel glomerular este în cele din urmă excretată. Excreția AU crește ca răspuns la creșterea nivelului seric al acestuia.[2]

Mecanismele de reglare ale AU de la nivelul tractului gastrointestinal sunt mai puțin cunoscute.[6] Tractul gastrointestinal este responsabil de eliminarea zilnică a 20-30% din cantitatea de AU, cantitate care poate să crească compensator în prezența insuficienței renale, deci a reducerii excreției renale a AU.[2] Mecanismele prin care AU este transportat la nivelul intestinului sunt atât exocrine (de exemplu, prin salivă, sucurile gastrice sau pancreatice), cât și secretorii intestinale directe. AU este excretat în intestin sub forma sa nativă, fiind degradat ulterior de către flora intestinală.[2]

În fiziopatologia gutei intervin o serie de procese complexe, incluzând:

- Factori metabolici, genetici sau de altă natură, responsabili de HU.
- Factori fiziologici, metabolici sau de altă natură, responsabili de formarea de cristale de urat de sodiu monohidrat (USM).
- Procese inflamatorii, procese imune înnăscute și caracteristicile cristalelor de USM în sine, care promovează răspunsul inflamator acut.
- Mecanisme imunologice și alți factori care mediază rezoluția inflamației acute.
- Procese inflamatorii cronice și efectul cristalelor și al celulelor imune asupra osteoclastelor, osteoblastelor și condrocitelor, care contribuie la formarea tofilor, dar și a eroziunilor osoase, leziunilor cartilajului și articulației.

Evoluția bolii se realizează în patru stadii fiziopatologice: 1) apariția HU, 2) depunerea cristalelor de USM, 3) apariția răspunsului inflamator acut (atacul de gută) față de cristalele depuse, și 4) boala avansată, caracterizată de apariția tofilor.[6] Unii pacienți rămân în stadiul de HU, fără a dezvolta vreodată manifestări de gută, iar alții se prezintă cu boala avansată fără să fi avut vreodată atacuri de gută.

Hiperuricemia

La un pH fiziologic (7,4), aproximativ 98% din cantitatea de AU există sub formă de USM. La concentrații ale acestuia mai mari de 6,8 mg/dl, USM depășește limita solubilității sale serice și apare suprasaturarea.[2]

Hiperuricemia apare fie prin supraproducția purinelor și acidului uric, fie prin excreția redusă a acestuia din urmă (de exemplu, renală). Câteva cauze ale HU sunt sumarizate în Tabelul 1.

Formarea cristalelor

Dintre pacienții cu HU severă (AU >10 mg/dl), pe parcursul a 15 ani de urmărire, mai puțin de jumătate dezvoltă gută.[6] Cristalizarea USM este determinată de o serie de factori, precum:

- *Concentrația serică de AU.* Solubilitatea AU este determinată în primul rând de către propria concentrație serică,[7,8] iar suprasaturarea acestuia poate declanșa procesul de cristalizare al AU. Astfel, pacienții cu un nivel seric al AU crescut au un risc mai mare de a dezvolta gută.[9,10]
- *Temperatura.* Solubilitatea AU scade pe măsură ce temperatura scade.[7,8] Dacă solubilitatea AU în ser, la 37 °C, este 6,8 mg/dl, în articulații este chiar mai mică, deoarece temperatura de la nivelul acestora

TABELUL 1. Cauzele hiperuricemiei[2]

Supraproducția de AU (10% din cazuri)	Surse intrinseci de purine	Cauze primare	**Erori înnăscute ale metabolismului purinelor**: • Hiperactivitatea PRPP sintetazei • Deficit de HGPRT: – complet (sindromul Lesch-Nyhan) – parțial (sindromul Kelley-Seegmiller) • Deficit de glucozo-6-fosfatază • Deficit de fructozo-1-fosfat aldolază
		Cauze secundare	***Turnover* celular crescut** (generează purine) • Boli eritropoietice: anemii hemolitice, siclemie, policitemia vera, eritropoieză ineficientă (anemii megaloblastice, talasemie etc.) • Boli mielo- și limfoproliferative: sindroame mielodisplazice, metaplazie mieloidă, leucemii, limfoame, boli paraproteinemice • Trombocitoză esențială • Tumori solide • Psoriazis, sarcoidoză **Sindromul de liză tumorală** (prin distrugerea celulelor tumorale indusă de chimioterapie) – determină HU, dar și hiperpotasemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie **Degradarea/consumul fiziologic de ATP** – generează HU tranzitorie • Efort fizic intens și prelungit • *Status epilepticus* • Infarct miocardic, sepsis • Miopatii ereditare: metabolice sau mitocondriale
	Surse extrinseci de purine (dietă)	Alimente bogate în purine	• Fructe de mare • Carne roșie (în special organe) • Bere (inclusiv berea fără alcool) *Nu au același efect legumele cu frunze verzi bogate în purine*
		Fructoză	• Sucroză/zaharoză (conține fructoză) • Sucuri de fructe • Băuturi îndulcite cu fructoză *Nu au același efect glucoza și galactoza*
		Etanol	**Toate băuturile alcoolice** – prin mecanisme multiple: metabolismul etanolului determină degradarea ATP, care produce un *turnover* crescut al purinelor și producția de urat, consumul excesiv de alcool poate conduce la acidoză lactică, diureză crescută, deshidratare si depleție volemică (inclusiv prin vărsături), cetoacidoză (inclusiv prin înfometare și vărsături), care produc HU, iar unele băuturi au conținut crescut de purine (berea)
Excreție redusă (90% din cazuri)	Renală	Cauze primare	• Defecte ereditare de excreție a uratului la nivelul tubulilor renali (defecte ale transportorilor) • Defecte ereditare care conduc la creșterea reabsorbției uratului la nivelul tubulilor renali • Nefropatia familială juvenilă hiperuricemică (boala chistică a medularei renale)
		Cauze secundare	**Excreție redusă**: • Insuficiență renală acută sau cronică • Acidoză lactică și cetoacidoză • Retenție de sodiu, dietă săracă în sodiu **Perfuzie renală redusă** • Deshidratare sau hipovolemie • Infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă • Sepsis **Boli metabolice și endocrinologice** • Hipo- și hipertiroidism • Hipo- și hiperparatiroidism • Obezitate **Transplantul renal** (prin insuficiența renală intrinsecă, utilizarea diureticelor și a ciclosporinei) **Diabet zaharat** (insulina poate regla negativ nivelul de AU) **Medicamente** • Diureticele (cu excepția diureticelor economisitoare de potasiu) • Salicilații în doză mică <2-3 g/zi (aspirina), în doze mai mari sunt uricozurici • Ciclosporina – prin lezare tubulo-interstițială **Toxice**: etanol (alcool), plumb (guta saturnină), beriliu (intoxicația cronică prin expunere profesională)

PRPP, fosforibozil-pirofosfat-sintetază; HGPRT, hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază; AU, acid uric; HU, hiperuricemie; ATP, adenozin trifosfat.

este mai redusă decât cea a serului. De exemplu, temperatura sinovialei normale, neinflamate de la genunchi este de aproximativ 32 °C[11], iar solubilitatea AU la temperatura de 30 °C, respectiv 35 °C este de 4,5, respectiv 6 mg/dl.[8]

- *Nucleația și creșterea cristalelor.* Atât nucleația (declanșarea procesului de cristalizare prin formarea de nuclee de cristalizare), cât și creșterea ulterioară a cristalelor de USM sunt direct proporționale cu nivelul de suprasaturare al AU,[12] ambele apărând cu scopul reducerii concentrației AU în ser, deci a suprasaturării. Suprasaturarea singură nu este suficientă pentru a declanșa cristalizarea, fiind nevoie ca în soluție să existe un număr de corpuri solide minuscule sau „nuclee“ care să poată acționa ca niște centri de cristalizare, înainte de a avea loc efectiv cristalizarea.[7]
- *Alți factori*: cristalizarea USM este declanșată și de pH-ul alcalin (între 7 și 10), concentrația crescută a ionilor de sodiu, precum și de componente ale sinovialei, lichidului sinovial și cartilajului (precum polizaharide proteice, proteoglicani agregați și neagregați și glicozaminoglicani).[6,7]

Acești factori explică, măcar parțial, de ce HU este indispensabilă, însă nu și suficientă pentru apariția gutei, precum și creșterea riscului de apariție a gutei pe măsură ce crește concentrația de AU.

Răspunsul inflamator la prezența cristalelor de USM (inflamația)

AU, în forma sa cristalină, reprezintă un declanșator puternic al inflamației, mecanismul inflamator în gută fiind unul complex, implicând nu doar neutrofile, ci și alte tipuri de celule și multipli mediatori inflamatori.[2,6]

a) Inflamația acută (atacul de gută) – inițiere, amplificare, rezoluție

Atacul de gută este caracterizat de apariția rapidă, aproape explozivă, a unui răspuns inflamator la nivelul sinovialei, declanșat de depunerea cristalelor de USM. Ca urmare, membrana sinovială proliferează (hiperplazia sinovială) și este infiltrată de neutrofile, monocite/macrofage și limfocite. În lichidul sinovial acumulat în spațiul articular predomină neutrofilele și cristalele de USM (unele fagocitate de neutrofile), acesta fiind și marca diagnosticului final de gută.[2]

Inițierea și amplificarea atacului de gută. Începând cu apariția sau eliberarea cristalelor de USM, faza inițială a inflamației din cursul atacului de gută depinde de mediatorii deja disponibili local, precum și de celulele care sunt capabile de răspuns față de prezența cristalelor de USM și care sunt deja prezente în interiorul articulației. Unul dintre primele răspunsuri inflamatorii constă în legarea imunglobulinelor G (IgG) și activarea complementului pe suprafața cristalelor, care facilitează apoi interacțiunea cristalelor cu celulele tisulare locale (de exemplu, macrofagele sinoviale, care sunt celule rezidente la nivelul membranei sinoviale). Activarea macrofagelor determină sinteza și secreția unor citokine importante, în special a interleukinei (IL) 1β (care deține un rol-cheie în inducerea inflamației în gută), dar și a factorului de necroză tumorală (TNF), IL-6 și a chemokinei IL-8 (CXCL8), precum și eliberarea unor metaloproteinaze matriciale (MMP) cu potențial distructiv pentru țesuturi și a unor radicali toxici de oxigen. Simultan cu activarea macrofagelor are loc și fagocitoza cristalelor de USM de către acestea.[2,6]

Aceste evenimente proinflamatorii timpurii, prin inducerea vasodilatației și creșterea exprimării moleculelor de adeziune pe suprafața endoteliului vascular, permit afluxul neutrofilelor polimorfonucleare (PMN) din sânge, pe care le activează. Neutrofilele fagocitează cristalele de USM, produc rapid inflamație suplimentară și generează afluxul altor neutrofile, având drept rezultat amplificarea inflamației.[2,6]

Rezoluția atacului de gută. O caracteristică foarte interesantă a atacului de gută, mai ales în fazele inițiale ale bolii, este că cele mai multe dintre atacuri sunt autolimitate. Există multiple mecanisme invocate ca fiind responsabile de această rezoluție naturală a procesului inflamator în cursul atacului de gută, fiind legate fie de pierderea capacității cristalelor de USM de a mai produce răspuns inflamator sau de reducerea cantității de cristale intraarticulare prin procesele de fagocitoză, fie de secreția unor molecule antiinflamatorii sistemice (de exemplu, hormonul adrenocorticotrop – ACTH) ori locale.[2]

b) Inflamația cronică (guta cronică tofacee și distrucția articulară)

Istoria naturală a gutei în lipsa tratamentului constă în episoade recurente de atacuri de gută, perioade intercritice asimptomatice, iar în final, la pacienții cu evoluția bolii de lungă durată, în progresia către o stare de inflamație cronică și formarea unor depozite macroscopice de urat, denumite tofi. Chiar și în timpul perioadelor intercritice ale gutei persistă un nivel redus de inflamație cronică, cu fagocitarea continuă a cristalelor de USM de către leucocite, care în cele din urmă devine clinic manifestă, iar citokinele, chemokinele, proteazele și oxidanții implicați în procesul inflamator induc sinovita cronică, pierderea cartilajului și eroziuni ale osului, marcând progresia către artrita gutoasă cronică.[2]

Deși tofii sunt compuși în primul rând din cristale de USM, structura acestora este una complexă,

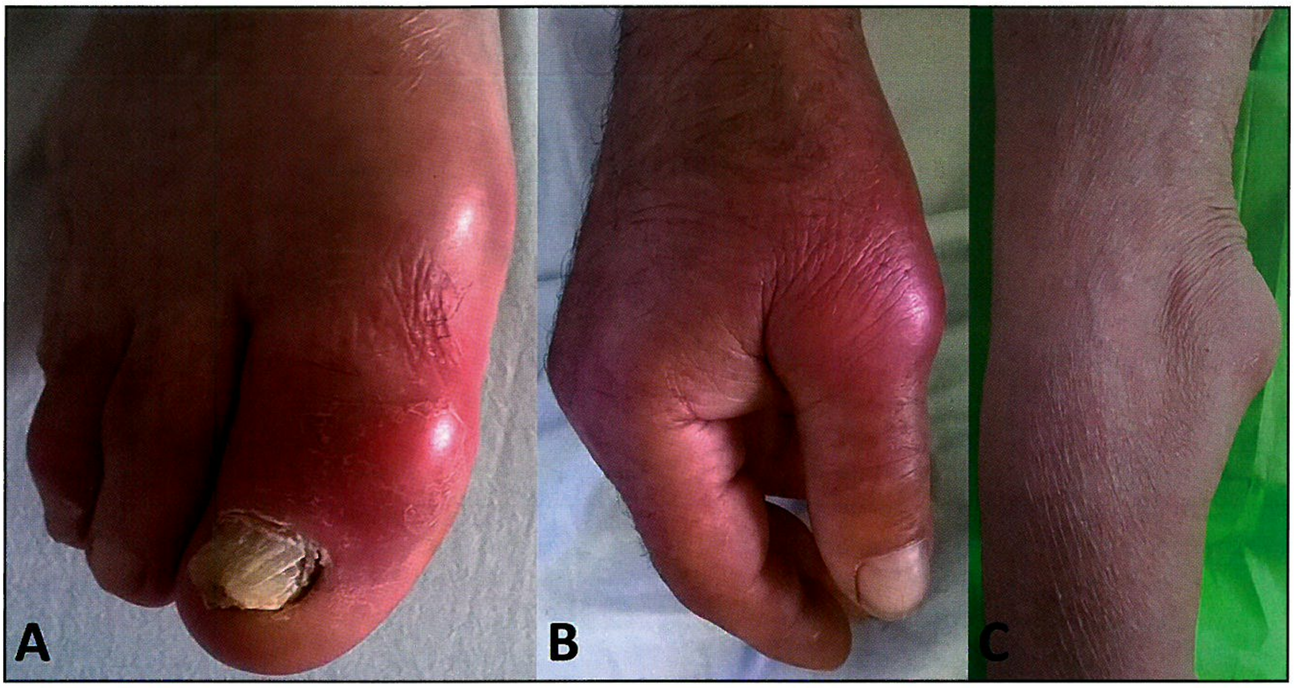


FIGURA 1. **A.** Aspect de podagră – artrită acută gutoasă a articulației metatarsofalagiană 1; **B.** Atac de gută la nivelul articulației carpo-metacarpiene 1; **C.** Aspect de bursită gutoasă olecraniană.

în care uratul este încorporat într-o matrice formată din lipide, proteine și mucopolizaharide și care produce o stare de inflamație persistentă. Alternativ, toful poate fi considerat un granulom cu trei straturi: 1) zona centrală, formată din cristalele de USM și detritusuri, înconjurată de 2) coroana inflamatorie, formată din macrofage, celule multinucleate asemănătoare macrofagelor, plasmocite și mastocite, și 3) zona fibrovasculară, formată dintr-un strat de țesut conjunctiv. Tofii sunt importanți nu doar pentru rolul de rezervor de cristale de USM, ci și pentru capacitatea de a distruge țesuturile în care se află (os, cartilaj, tendoane și alte țesuturi moi), prin factori mecanici, activarea unor enzime litice și sinteza unor citokine proinflamatoare de către macrofagele componente. Aceste procese inflamatorii și erozive există chiar și la pacienții asimptomatici, distrucția devenind vizibilă mult mai târziu în evoluția bolii.[2]

Tabloul clinic

În evoluția sa naturală, guta trece prin trei etape: 1) hiperuricemia asimptomatică, 2) episoadele de atacuri de gută (artrite acute gutoase) separate de perioade asimptomatice (regăsite sub sintagma „gută intercritică"), și 3) guta cronică (artrita cronică gutoasă) și guta tofacee, când tofii devin evidenți clinic și apare distrucția articulară.[5,6]

Hiperuricemia asimptomatică este caracterizată de concentrații crescute ale AU seric, însă fără ca manifestările de gută să fi apărut încă. Hiperuricemia este o etapă necesară, însă nu și suficientă pentru apariția gutei. Majoritatea pacienților cu HU rămân asimptomatici toată viața, chiar dacă riscul de a dezvolta gută (artrită sau nefrolitiază) crește pe măsură ce concentrația AU seric crește. Cel puțin două treimi dintre pacienții cu HU semnificativă nu vor prezenta atacuri de gută, chiar și după o urmărire de lungă durată. Faza hiperuricemiei asimptomatice încetează odată cu apariția primului atac de gută sau a litiazei renale, în cele mai multe cazuri după o perioadă de cel puțin 20 de ani de HU susținută. Între 10 și 40% dintre pacienții cu gută au unul sau mai multe episoade de colică renală înaintea primului atac articular.[5]

Artrita acută gutoasă (atacul de gută). Din punct de vedere clinic, guta începe cu atacuri acute de artrită intens dureroasă. Primul atac este în general monoarticular (aproximativ 85-90% dintre cazuri) și atinge predominant o articulație a membrului inferior, cel mai frecvent prima articulație metatarso-falangiană (MTF 1 – când poartă numele de podagră – Fig. 1A), dar poate atinge orice articulație a oricărei extremități (Fig. 1B). Mai rar, aproximativ 10-14,5% dintre cazuri, primul atac de gută este oligo- sau poliarticular. Nouă din zece pacienți prezintă un atac de gută la nivelul articulației MTF 1 la un moment dat pe parcursul evoluției bolii. Următoarele articulații afectate în ordinea frecvenței sunt ale mediopiciorului, gleznelor, genunchilor, pumnilor, degetelor și coatelor, iar articulațiile umerilor, șoldurilor, coloanei vertebrale, sacroiliace, sternoclaviculare, acromioclaviculare și temporo-mandibulare sunt afectate rareori. Este posibil să apară, de asemenea, bursita acută gutoasă (Fig. 1C) și tenosinovita. Depunerea cristalelor de USM și atacurile de gută par să aibă o predilecție pentru articulațiile deja patologice, de exemplu cu artroză.[5,6]

La majoritatea pacienților, atacul acut de gută debutează brusc, exploziv, de obicei pe parcursul nopții spre dimineață, prin durere intensă. Durerea poate fi descrisă ca având caracter de arsură, fiind exacerbată de atingerea așternuturilor, iar intensitatea durerii crește rapid până la maximum (<24 de ore). În câteva ore de la debut, articulația afectată devine tumefiată, caldă, intens eritematoasă și foarte sensibilă la atingere și palpare, cu impotență funcțională, și asociază dificultăți de mers. Uneori este posibil să apară febra ca simptom sistemic, în special însoțind atacurile de gută, mai târziu pe parcursul bolii, și pe cele poliarticulare (când poate mima o infecție sau chiar sepsis), mai rar la primele atacuri.[1,5,13]

În absența tratamentului, atacul acut de gută se autolimitează în medie în aproximativ 7-14 zile.[6] În realitate, durata atacului de gută este extrem de variabilă, de la câteva ore până la una-două zile în cazul atacurilor ușoare, la zile sau chiar săptămâni în cazul celor severe. În cursul rezoluției atacului, tegumentul supraiacent articulației afectate deseori se descuamează pe măsură ce eritemul se remite, iar în cele din urmă pacientul devine asimptomatic și intră în faza intercritică a gutei.[5]

Există numeroși factori care pot precipita un atac de gută, printre care utilizarea unor medicamente, traumatismele, ingestia de alcool, o intervenție chirurgicală, excesele culinare sau chiar o hemoragie, o infecție sau expunerea la un agent de contrast radiologic. Pacienții cu gută au un risc de aproximativ 20% de a suferi un atac de gută pe parcursul unei spitalizări, acesta fiind mai frecvent poliarticular.[5]

Guta intercritică reprezintă perioada fără simptome dintre atacurile de gută. Majoritatea pacienților suferă al doilea atac de gută în decurs de 6 luni până la 2 ani de la primul.[5] Recurența atacurilor de gută este dificil de prezis, însă probabilitatea recurenței atacurilor crește odată cu severitatea hiperuricemiei. Unii pacienți au un singur atac de gută, fără alte simptome ulterioare, chiar și în lipsa tratamentului. Cei mai mulți dintre pacienți, însă, prezintă atacuri de gută recurente. Pe măsură ce persistă expunerea la concentrații crescute ale AU și încărcătura de cristale de USM crește, fiecare atac de gută poate să aibă o durată mai lungă, fiind posibil chiar să se continue cu atacul de gută ulterior, minimizând sau eliminând astfel perioadele intercritice asimptomatice (moment în care pacientul trece de fapt în faza gutei cronice).[6] De-a lungul timpului, la pacienții netratați, frecvența atacurilor de gută crește, deci durata perioadelor intercritice scade, iar atacurile de gută ulterioare au un debut mai puțin exploziv, sunt mai severe, pot fi poliarticulare și au o durată mai lungă, rezoluția lor fiind mai lentă, însă chiar și în aceste condiții, recuperarea este completă. Este posibil ca în această etapă, a gutei intercritice, să apară modificări radiologice.[5]

Depozitele de cristale de USM există la nivelul articulațiilor chiar și pe parcursul perioadelor intercritice și se asociază cu leucocitoză ușoară în lichidul sinovial, ceea ce sugerează potențialul distructiv articular chiar și în intervalul de timp dintre atacurile de gută.[5]

Guta cronică. În cele din urmă, pacientul ajunge în etapa gutei poliarticulare cronice, când nu mai există perioade fără simptome și tofii devin evidenți clinic.[5] Artrita cronică gutoasă și guta tofacee, deși rareori pot să apară devreme în cursul bolii, sunt de obicei manifestări ale bolii de lungă durată, în lipsa controlului adecvat al nivelului seric al AU.[6] Perioada dintre primul atac și apariția artritei cronice sau a tofilor este variabilă, între 3 până la 42 de ani, cu o medie de 11,6 ani.[5]

Artrita cronică gutoasă este în general o oligo- sau poliartită (mai rar), asimetrică, care apare cel mai frecvent tardiv în cursul bolii netratate, prin recurențe multiple, frecvente de artrită, cu perioade intercritice foarte scurte sau absente. Artritele pot să apară într-un mod secvențial (migrator) sau simultan, sau uneori este posibil să afecteze un grup de articulații, burse, tendoane adiacente. De obicei, momentul existenței artritei cronice gutoase în cursul bolii coincide cu momentul existenței tofilor la examenul clinic. De aceea, această etapă mai poartă numele de gută cronică tofacee.

Guta tofacee este consecința incapacității cronice de a elimina AU atât de rapid pe cât se produce, iar pe măsură ce cantitatea de urat crește, apar depozite de cristale de USM la suprafața cartilajelor, la nivelul membranelor sinoviale, al tendoanelor și al țesuturilor moi. Tofii sunt rareori prezenți la momentul primului atac în guta primară, putând fi însă prezenți în cazuri de gută secundară (de exemplu, în boli mieloproliferative, glicogenoze complicate cu guta juvenilă, sindormul Lesch-Nyhan sau la pacienții tratați cu ciclosporină după transplantul de alogrefă).[5] Progresia depozitelor tofacee este insidioasă, rata de formare a depozitelor tofacee fiind corelată atât cu severitatea și durata hiperuricemiei, cât și cu severitatea bolii renale și utilizarea diureticelor, principalul său determinant rămânând concentrația serică a AU.[5]

Toful reprezintă o acumulare de cristale de USM. Toful evident clinic, conform definiției *American College of Rheumatology* (ACR)/*European League Against Rheumatism* (EULAR), reprezintă un nodul subcutanat cu conținut asemănător cretei, vizibil sub transparența pielii sau care drenează, adesea cu vascularizație supraiacentă, ale cărui localizări clasice sunt la nivelul articulațiilor (orice articulație poate fi afectată, însă predominant sunt atinse cele ale membrelor

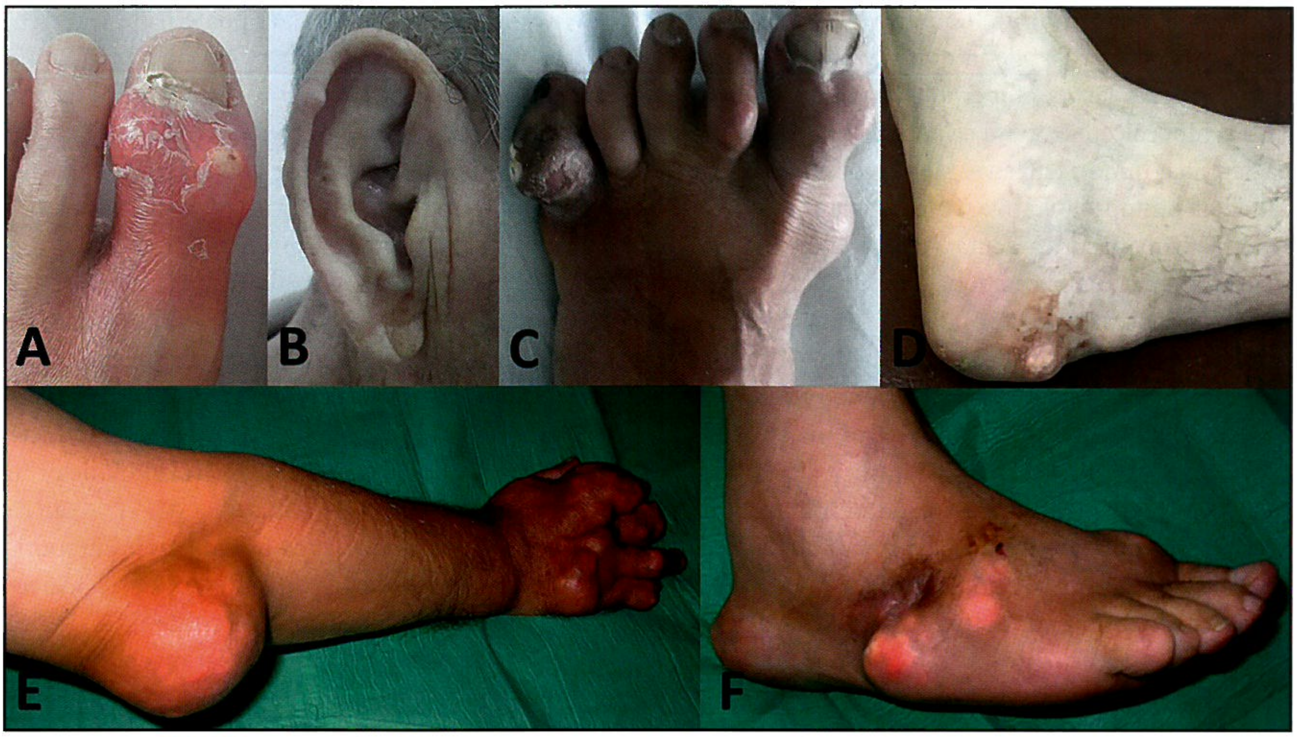


FIGURA 2. **A.** Tof la nivelul halucelui, cu inflamație adiacentă și tegumentul supraiacent descuamat; **B.** Tof la nivelul helixului urechii; **C.** Tof la nivelul degetului 5, exulcerat, cu exteriorizare de material cretos; **D.** Tofi adiacent tendonului lui Ahile; **E.** Tofi mari, unii confluenți, la nivelul cotului și mâinii, care produc deformări importante ale regiunilor; **F.** Tofi mari la nivelul mediopiciorului, care deformează regiunea.

inferioare – Fig. 2A), al urechilor (pe helix – Fig. 2B), al bursei olecraniene (Fig. 2E), al părților moi ale extremităților degetelor și tendoanelor (de exemplu, tendonul lui Ahile – Fig. 2D). Articulațiile coloanei vertebrale nu scapă depozitelor de USM, însă spondilita gutoasă este rară. Rareori, este posibil ca tofii să apară la nivelul miocardului, al valvelor, al sistemului de conducere cardiac sau al diferitelor structuri ale ochiului și laringelui.[13]

Dimensiunea tofilor poate varia de la abia palpabili până la mase mari, confluente. La palpare, tofii sunt fermi sau duri, reducerea consistenței acestora putând să apară pe parcursul terapiei cu hipouricemiante, când aceștia încep să se resoarbă lent.[6] *Per se*, tofii sunt nedureroși, însă uneori este posibil să apară un proces inflamator în jurul acestora (Fig. 2A). În cele din urmă, se produce distrucția extinsă articulară și apar tofi mari subcutanați, care conduc la deformări grotești, în special la nivelul mâinilor (Fig. 2E) și picioarelor (Fig. 2F), și la dizabilități progresive (mai ales prin limitarea marcată a mobilității articulare, fie prin afectarea directă a structurii articulare, fie prin afectarea unui tendon care deservește articulația). Tegumentul supraiacent tofului este subțire, întins și lucios, se poate exulcera, iar la nivelul acestor ulcerații se poate exterioriza conținutul albicios, cretos sau păstos (compus din cristale de USM – Fig. 2C). Infecția secundară a acestor tofi este rară.[5]

Boala renală. După artrita gutoasă, afectarea renală pare să fie cea mai frecventă complicație a HU, 20-40% dintre pacienții cu gută având albuminurie, care de obicei este ușoară și deseori intermitentă. HU singură poate fi cauză de boală cronică a rinichiului doar atunci când concentrația de AU seric depășește în mod cronic 13 mg/dl la bărbați și 10 mg/dl la femei. Este încă neclar dacă un nivel mediu de HU are un efect dăunător direct asupra funcției renale.[5] Există trei forme de boală renală indusă de AU sau de depunerea de cristale de USM: 1) nefropatia (tubulo-interstițială) urică acută, 2) nefropatia (tubulo-interstițială) urică cronică și 3) nefrolitiaza urică.

Sintagma *nefropatie urică cronică* sau *nefropatie gutoasă* este utilizată pentru a descrie depozitarea cristalelor de USM în interstițiul medularei și piramidelor, având în jur o reacție inflamatorie cronică cu celule gigante, asemănător celei observate în jurul tofilor cu alte localizări în corp, cu potențial de a induce fibroza interstițială și boala cronică a rinichiului.[5]

Sintagma *nefropatie urică acută* este utilizată pentru a descrie leziunea acută a rinichiului (oligurică sau anurică) produsă prin precipitarea unei cantități mari de cristale de USM la nivelul tubilor contorți distali și colectori, sedii de acidificare și concentrare maxime ale urinei. Această complicație apare mai frecvent la pacienții cu leucemie și limfom ca rezultat al *turnover*-ului tumoral rapid, deseori pe parcursul chimioterapiei, când prin citoliza masivă se eliberează o cantitate mare de nucleotide, din al căror metabolism rezultă cantități uriașe de AU, cu o concentrație serică în general

>15 mg/dl. Acest sindrom (denumit și *sindrom de liză tumorală acută*) a fost definit de prezența hiperuricemiei, acidozei lactice, hiperpotasemiei, hiperfosfatemiei și hipocalcemiei, fiind cel mai frecvent observat la pacienții cu tumori agresive, rapid proliferative, incluzând boli limfoproliferative și meduloblastomul metastatic. Nefropatia urică acută se întâlnește mai rar în asociere cu alte neoplazii, după crize epileptice, exerciții fizice intense cu stres termic, angiografie și intervenția de bypass coronarian.[5]

Calculii de AU reprezintă aproximativ 5-10% dintre cazurile de litiază renală. Nefrolitiaza apare la aproximativ 10-25% dintre pacienții cu gută primară (la aproximativ 40% dintre aceștia nefrolitiaza urică precedă primul atac de gută), probabilitatea apariției litiazei la acești pacienți crescând cu concentrația serică a AU și cu cantitatea de AU excretat la nivel urinar. La nivel urinar, doi factori majori determină precipitarea AU prin favorizarea transformării uratului relativ solubil în AU insolubil: concentrația mare de AU urinar și pH-ul acid al urinei (sub 5,5).[5]

Bolile asociate. Atât HU, cât și guta sunt asociate frecvent cu alte boli precum obezitatea, hipertensiunea arterială (cu atât mai mult dacă se asociază și tratamentul cu diuretice al hipertensiunii, și boala cronică a rinichiului ca o complicație a acesteia; de menționat că nivelul seric crescut al AU se asociază cu reabsorbția tubulară crescută de sodiu), bolile cardiovasculare (de exemplu, boala coronariană ischemică), diabetul zaharat, dislipidemia (în special hipertrigliceridemia – probabil în relație și cu un stil de viață favorizant al ambelor condiții, de exemplu, dietă și consum de alcool), boala cronică de rinichi și litiaza renală. Aceste comorbidități pot complica managementul gutei și pot contribui la mortalitatea prematură.[5,6] Sintagma *sindrom metabolic* este folosită pentru a denumi un grup de boli și anomalii, precum rezistența crescută la insulină, hiperinsulinemia, toleranța redusă la glucoză, hipertensiunea, obezitatea (în special cea abdominală) și dislipoproteinemia [caracterizată de hipertrigliceridemie și niveluri reduse ale *high-density lipoprotein* (HDL) colesterolului]. HU se corelează strâns cu rezistența la insulină și reprezintă, prin urmare, o caracteristică probabilă a sindromului metabolic.[5]

Investigații paraclinice

Analizele de laborator. Nivelul seric al AU și probele inflamatorii sunt analizele de interes în gută. În timpul unui atac de gută, analizele de laborator indică un sindrom inflamator nespecific [leucocitoză cu neutrofilie și/sau viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C-reactivă (PCR, *en.* CRP) crescute] și un nivel al AU care poate fi ridicat, normal sau chiar scăzut.[14]

Concentrația serică a AU este o condiție indispensabilă, însă nu și suficientă pentru diagnosticul de gută, majoritatea persoanelor cu HU nedezvoltând gută. De notat este și faptul că 15-25% dintre persoanele cu HU asimptomatică prezintă depozite de cristale de USM asimptomatice.[1] Nivelul seric de AU, însă, poate fi greu de interpretat în cursul unui atac de gută, întrucât poate să fie normal (aproximativ 10% din cazuri) sau chiar redus, ținând cont că depunerea uratului la nivel articular poate determina reducerea nivelului seric al acestuia, că efectul citokinelor în timpul atacului poate fi de reducere a AU seric sau că în primele luni după inițierea tratamentului hipouricemiant este posibil să apară atacuri de gută, deși nivelul seric al AU este normal.[14] Astfel, concentrația serică a AU se va interpreta cu precauție, iar nivelul său normal nu exclude posibilitatea gutei sau a unui atac acut de gută. Cel mai bun moment pentru aprecierea nivelului seric al AU este la cel puțin două săptămâni după ce un atac de gută s-a remis complet sau la peste 4 săptămâni de la debutul unui atac de gută, ideal în lipsa terapiei hipouricemiante, dacă este posibil.[1,5,13]

Examenul de urină va prezenta multe cristale de USM în sediment, mai ales în nefropatia urică acută. Raportul acid uric/creatinina urinară (mg/mg), măsurate din aceeași probă de urină aleatorie, indică nefropatia urică acută atunci când este >1 mg/mg sau o altă cauză de leziune renală acută când este <0,6-0,75 mg/mg.[5] Măsurarea nivelului de AU din urina colectată pe 24 de ore poate fi utilă în anumite cazuri în aprecierea riscului de nefrolitiază, în diferențierea supraproducției de excreția redusă de AU (excreția a >800 mg AU *per* 24 de ore sub o dietă obișnuită sugerează supraproducția de AU) și eventual în sugerarea necesității unei medicații uricozurice (excreția AU <800 mg *per* 24 de ore).[5,14]

Microscopia în lumină polarizată. Lichidul sinovial este sero-citrin (Fig. 3A), uneori putând avea și un aspect turbid (Fig. 3B), iar aspiratul de la nivelul unui tof este un material albicios, cretos, vâscos sau păstos (Fig. 3C). Identificarea cristalelor de USM în lichidul sinovial prin microscopia în lumina polarizată compensată este considerată standardul de aur pentru diagnostic.[1,6,13] Microscopia în lumină polarizată simplă (Fig. 3D) permite identificarea cristalelor prin birefringența lor (cristalele strălucesc în câmpul microscopic negru).[15]

Cristalele de USM apar în lumina polarizată compensată ca niște cristale în formă de ace, cu birefringență negativă – galbene când sunt paralele cu axul λ, albastre când sunt perpendiculare pe axul λ (Fig. 3E).[6,15] În cursul unui atac acut de gută, lichidul

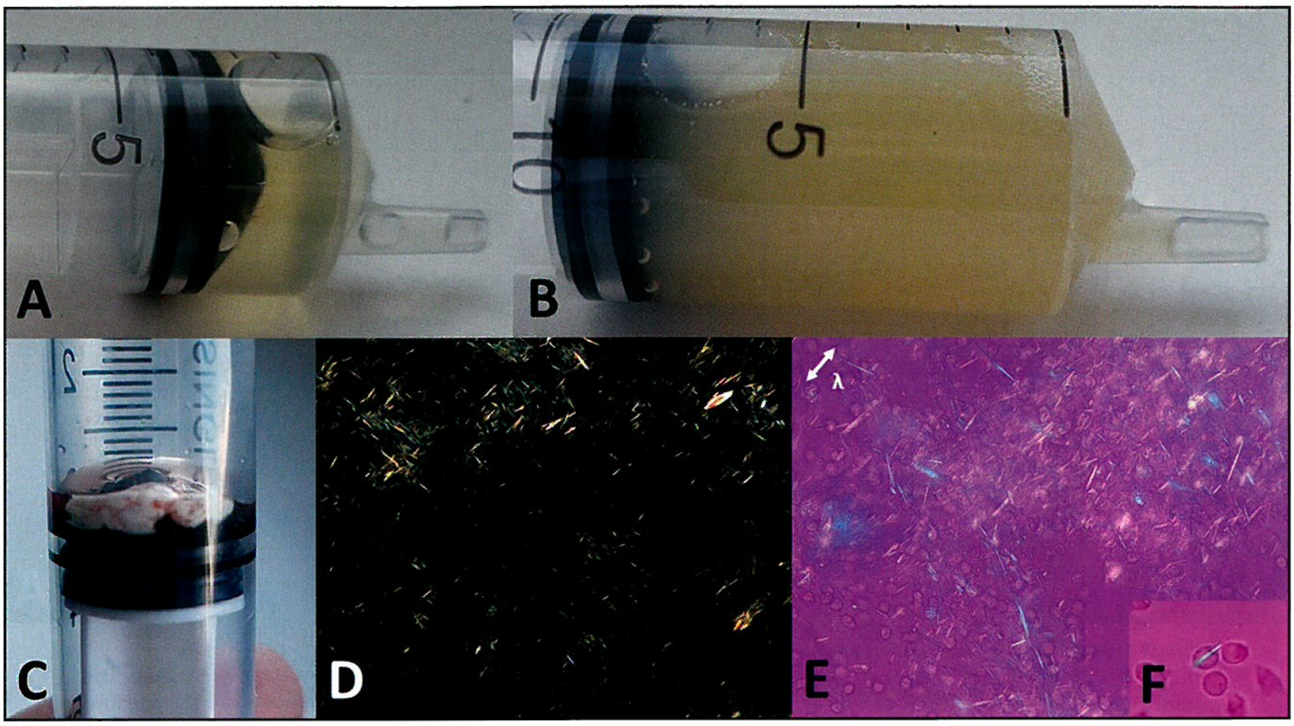


FIGURA 3. **A.** Lichid sinovial sero-citrin aspirat de la nivelul unei articulații metatarso-falangiene 1 cu aspect clinic de atac de gută; **B.** Lichid sinovial sero-citrin, turbid, extras de la nivelul unei burse olecraniene, cu aspect clinic de bursită gutoasă; **C.** Material aspirat de la nivelul unui tof; **D.** Examinarea în microscopie cu lumină polarizată simplă pune în evidență multiple cristale de USM aciculare strălucitoare; **E.** Examinarea în microscopie cu lumină polarizată compensată pune în evidență cristale de USM aciculare cu birefringență negativă – galbene când sunt paralele cu axul λ (direcția axului este indicată prin *săgeata dublă*), albastre când sunt perpendiculare pe axul λ; **F.** Multe neutrofile în câmpul microscopic și cristal de USM intraleucocitar (fagocitat) – marcă a atacului acut.

sinovial fiind de tip inflamator, la examinarea microscopică se identifică, pe lângă cristalele de USM, și neutrofile între 10 000 și 100 000, unele având cristale de USM intracelular (cristalele fagocitate de neutrofile – Fig. 3F).

Ecografia musculo-scheletală este tot mai utilizată în practica clinică, fiind ieftină, neiradiantă și tot mai disponibilă în cabinetele medicale. Mai mult decât atât, ținând cont de utilitatea remarcabilă a acesteia, ecografia a fost inclusă de către EULAR și ACR în noile criterii de clasificare a gutei.[13] Cristalele de USM reflectă foarte puternic ultrasunetele, mai puternic decât țesuturile din jur, motiv pentru care sunt bine vizibile în examinarea ecografică. Leziunile elementare identificate ecografic în gută sunt de două categorii: 1) specifice – dublul contur, agregatele de USM și tofii; 2) nespecifice – lichidul sinovial, hipertrofia sinovială, tenosinovita și eroziunile.[16]

Semnul dublului contur – definit ca existența unei linii hiperecogene patologice la nivelul marginii superficiale a cartilajului articular, vizualizată independent de unghiul de insonație al fasciculului de ultrasunete, regulată sau neregulată, continuă sau intermitentă – este determinat de depunerea cristalelor de USM la suprafața cartilajului hialin articular (Fig. 4A,B).[13,16] Deoarece această modificare se întâlnește exclusiv la pacienții cu gută, nu și în cazul altor boli articulare sau al indivizilor sănătoși, este foarte utilă în diagnosticul diferențial cu alte artropatii.[17] Sensibilitatea ecografiei de a identifica dublul contur este de 43,7%, însă specificitatea este înaltă, de 99%.[18] Astfel, identificarea ecografică a dublului contur este înalt specifică gutei. De menționat, însă, că dublul contur a fost identificat în proporție de aproximativ 25% și la pacienții cu HU asimptomatică, fapt ce susține existența unui stadiu preclinic al gutei, acela de depozite de cristale de USM asimptomatice.[1,16]

Agregatele de cristale de USM – definite ca focare hiperecogene eterogene care își mențin gradul înalt de hiperreflectivitate chiar dacă setarea *gain*-ului este redusă sau unghiul de insonație al fasciculului de ultrasunete este schimbat și care, ocazional, pot genera con de umbră – sunt determinate de precipitarea cristalelor de USM. Aceste agregate pot fi întâlnite ca spoturi hiperecogene (Fig. 4C) sau arii hiperecogene (agregate cu dimensiuni de aproximativ 1 cm, relativ omogene, mai bine sau imprecis delimitate, de obicei fără con de umbră – conținut care poate fi aspirat – Fig. 4E).[16]

Tofii sunt definiți ecografic ca imagini nodulare circumscrise, neomogene, hiperecogene și/sau hipoecogene, cu sau fără con de umbră, și care pot fi înconjurate de un halou subțire hipo- sau anecogen (halou determinat de vizualizarea coroanei inflamatorii – a stratului secund al tofului – atunci când este activă). În funcție de duritatea lor, au fost descrise trei tipuri de tofi: 1) moi, 2) duri, 3) micști (au caractere intermediare între primele două situații). Tofii inițial sunt

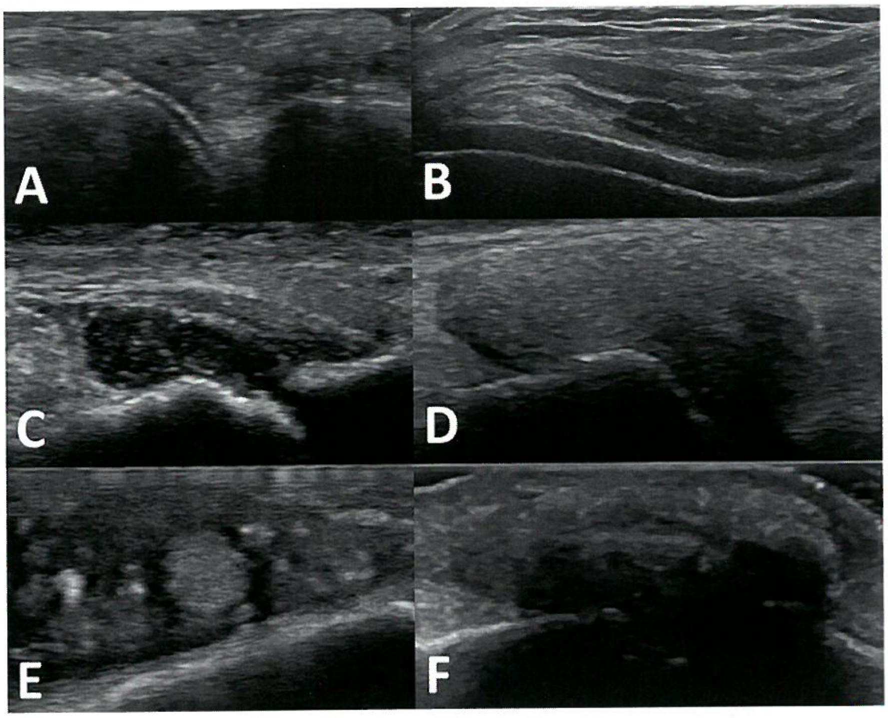


FIGURA 4. **A.** Semnul dublului contur la nivelul cartilajului capului metatarsianului 1; **B.** Semnul dublului contur la nivelul cartilajului condililor femurali; **C.** Acumulare de lichid sinovial la nivelul articulației metatarso-falangiene 1, cu multiple spoturi hiperecogene în interior. **D.** Aspect de tof moale, relativ omogen, cu minim halou hipoecogen, fără con de umbră (corticala osoasă subiacentă este vizibilă); **E.** Multiple spoturi hiperecogene și agregate hiperecogene; **F.** Aspect de tof dur, neomogen, cu con de umbră (nu se mai vede corticala osului subiacent).

moi, cu dimensiuni reduse, având un aspect ecografic relativ omogen, mai hipoecogen, fără con de umbră (Fig. 4D), iar ulterior cresc în dimensiuni, devin tot mai hiperecogeni, neomogeni, cu halou hipo-/anecogen și cu con de umbră (tofi duri) (Fig. 4F).[16,19]

Aspectul *lichidului sinovial intraarticular* la pacienții cu gută nu este unul particular și depinde de vechimea procesului patologic – acesta fiind mai degrabă transsonic la primele atacuri de gută, iar apoi pe măsură ce se acumulează depozitele de cristale de USM apar spoturile hiperecogene în interiorul acestuia (Fig. 4C). Nici *hipertrofia sinovială* nu are un aspect particular la pacienții cu gută, comparativ cu cei cu artrite de altă etiologie. La nivelul sinovialei proliferate, pe măsură ce apar depunerile cristalelor de USM, apar spoturile și zonele hiperecogene. *Eroziunile* care apar la pacienții cu gută nu se diferențiază pe criterii clare de cele din alte boli reumatologice inflamatorii, însă, comparativ, sunt mai frecvent mai profunde și mai distructive. Prezența eroziunilor se corelează cu durata bolii și prezența tofilor în vecinătate.[16] Alte modificări ce pot fi identificate ecografic sunt bursita, depozitele de USM intra- și peritendinoase sau de la nivelul entezelor.[19]

Radiografia convențională. Modificările radiografice tipice pentru gută sunt eroziunile osoase cu margini sclerotice și suspendate, proliferarea osoasă, îngustarea spațiului articular (care apare tardiv în evoluția bolii), prezența de mase la nivelul părților moi, uneori calcificate, care corespund tofilor, rar apar anchiloze osoase. Eroziunile pot fi dificil de diferențiat de cele de altă cauză, însă existența unei margini subțiri, suspendate și sclerozate/calcificate este înalt sugestivă pentru gută (Fig. 5). Modificările radiologice, însă, apar în ani de evoluție a gutei (eroziunile apărând, de exemplu, pe măsură ce se formează tofii), sensibilitatea radiografiei fiind redusă (inferioară ecografiei), mai ales în stadiile inițiale ale bolii.[1,5] În stadiile incipiente, în cursul unui atac de gută, radiografia evidențiază doar tumefierea țesuturilor moi periarticulare, aspect nespecific.[5] ACR și EULAR recomandă utilizarea radiografiei convenționale în stadii mai avansate, pentru evidențierea distrucției articulare produse de gută prin identificarea eroziunilor tipice descrise mai sus.[13]

***Tomografia computerizată cu energie duală (Dual-energy computed tomography* – DECT).** Rolul DECT în diagnosticul gutei este promițător și în plină dezvoltare. DECT se realizează prin plasarea în 90° a două tuburi de raze X cu energie duală și achiziția imaginilor simultan. Imaginile sunt apoi analizate cu un soft specific gutei, care codează în culoare prezența depozitelor de USM. Depozitele de urat sunt definite în DECT ca prezența la nivel articular sau periarticular a culorii care codează uratul. Pe baza proprietăților spectrale de energie duală, depozitele de USM pot fi codate în mod unic în coduri de culoare, permițând pe lângă identificarea acestora cu precizie mare (în cazurile de gută tofacee), și distingerea lor de alte tipuri de cristale, cum ar fi cele de hidroxiapatită. Cu toate

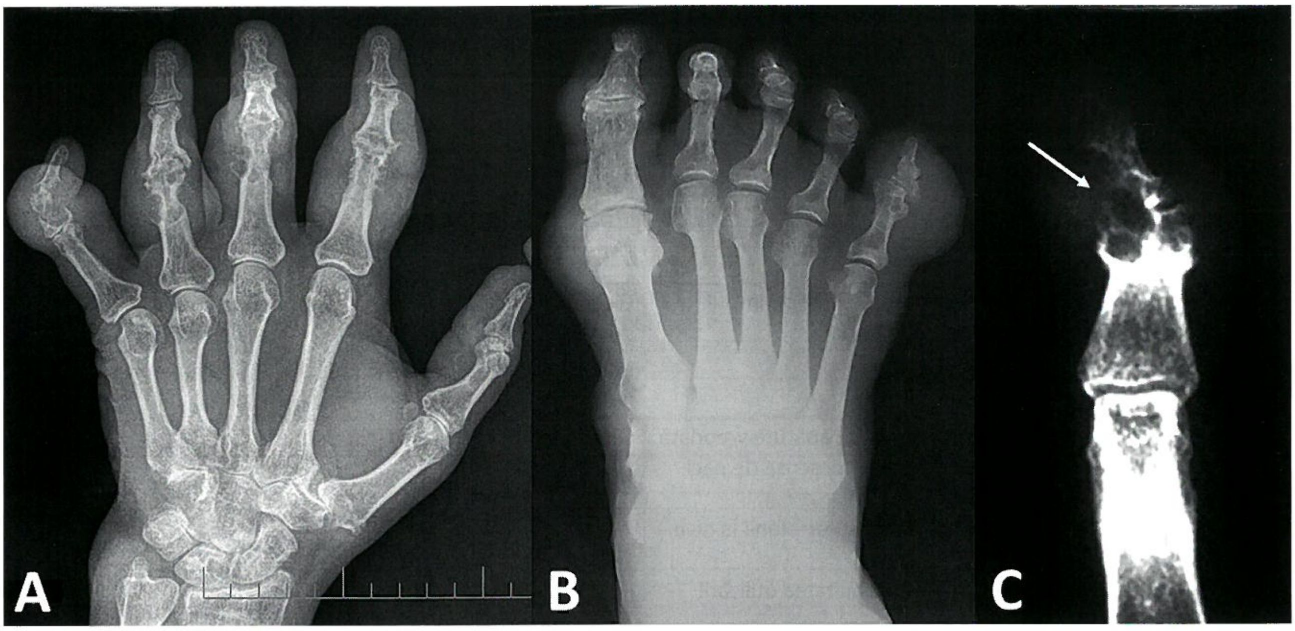


FIGURA 5. **A.** Radiografia de mână a unui pacient cu gută cronică tofacee evidențiază îngustarea importantă a spațiilor articulare IFP 1, 2, 5, IFD 1,2,3, devierea în ax a falangei distale a degetului 2, distrucții articulare importante la nivelul articulațiilor IFP 3 și 4 și IFD 3, chisturi la nivelul falangelor proximale cu semnificația de tofi intraosoși, eroziuni mari, cu margini sclerozate, suspendate la nivelul epifizelor distale ale falangelor proximale ale degetelor 2-5, mase la nivelul țesututilor moi periarticulare ale degetelor 2-5 cu semnificația de tofi; **B.** Radiografia de picior a pacientului al cărui aspect clinic este prezentat în Figura 2C evidențiază îngustarea de spații articulare MTF și IF 1, precum și IF 2-5, devierea în ax a falangei distale a degetului 5 și tofi la nivelul părților moi periarticulare MTF și IF 1 și la nivelul întregului deget 5; **C.** Aspectul caracteristic al eroziunilor (*săgeata*) din gută, care au margini subțiri, sclerozate și suspendate.

acestea, sensibilitatea și specificitatea DECT tind să fie mult mai reduse în identificarea gutei precoce, non-tofacee, când de exemplu, depozitele de cristale au dimensiuni <3 mm sau sunt la suprafața cartilajului. Așadar, DECT poate fi utilă în evaluarea pacienților cu suspiciune clinică înaltă de gută tofacee, la care metodele diagnostice convenționale sunt neconcludente, sau în identificarea depozitelor de USM în locuri atipice, precum coloana vertebrală.[1,13,19] DECT poate să identifice cu acuratețe și litiaza renală urică și să o diferențieze de alte tipuri de litiază renală.[5]

Alte metode imagistice. *Tomografia computerizată* (CT) convențională are o sensibilitate foarte bună în identificarea eroziunilor caracteristice gutei și tofilor. Prezervarea densității osoase adiacente eroziunii este o caracteristică a gutei și poate fi pusă în evidență de către CT. Costurile mari și iradierea limitează însă utilizarea acestei metode uzuale. *Imagistica prin rezonanță magnetică* (IRM) poate fi utilă în identificarea depozitelor de USM, inclusiv a celor intraosoase. Tofii în examinarea IRM apar în hiposemnal T1 și cu semnal intermediar în T2. Uneori, tofii pot apărea în hipersemnal T2 și pot avea priză de contrast, proporțional cu vascularizația prezentă la nivelul zonei fibrovasculare (stratul extern al tofului). Existența unor focare în hiposemnal T2 cel mai probabil reprezintă calcificări.[19]

În ultimii ani s-au făcut progrese semnificative în examinarea imagistică a gutei, în special în ceea ce privește ecografia, DECT, CT convențională și IRM, toate fiind capabile să identifice depozite de USM, tofi și eroziuni. Cu toate acestea, există încă dubii legate de metoda imagistică cea mai potrivită pentru diagnosticarea gutei. EULAR a convenit recent că, per total, ecografia are cel mai mare potențial în diagnosticul gutei.[1]

Diagnosticul pozitiv

EULAR a elaborat în 2015 criteriile de clasificare/diagnostic ale gutei[13], criterii actualizate în 2018.[1]

Criteriul de intrare (pentru a identifica populația relevantă pe care să se poată aplica criteriile de clasificare) a fost definit ca apariția a cel puțin unui episod de tumefiere, durere sau sensibilitate la nivelul unei articulații periferice sau burse. **Criteriul suficient** (poate să clasifice guta singur) a fost definit ca prezența cristalelor de USM la nivelul unei articulații sau burse simptomatice sau a unui tof, identificate de către un examinator instruit. Grupul de experți a mai stabilit că nu există criteriu de excludere pentru gută.[13] Astfel, un pacient care a prezentat cel puțin un episod de artrită (articulație tumefiată, dureroasă sau sensibilă) sau bursită (bursă tumefiată, dureroasă sau sensibilă), la care se identifică prezența cristalelor de USM în lichidul sinovial (de la nivelul articulației sau bursei simptomatice) ori la nivelul unui tof are gută.

Pentru pacienții care îndeplinesc criteriul de intrare, însă nu și pe cel suficient, fie că nu se poate obține sau analiza lichidul sinovial ori aspiratul tofului, fie că analiza microscopică nu poate pune în evidență cristale de USM (din motive ce țin de tehnică, recoltare sau

TABELUL 2. Criteriile de clasificare a gutei, conform ACR/EULAR[13]

	Categorii	Scor
Pasul 1: criteriu de intrare*	Cel puțin un episod de tumefiere, durere sau sensibilitate la nivelul unei articulații periferice sau burse	
Pasul 2: criteriu suficient**	Prezența cristalelor de USM într-o articulație sau bursă simptomatică (în lichidul sinovial) ori tof	
Pasul 3: criteriu de clasificare***		
Clinic		
• Modelul de implicare a articulațiilor/burselor în timpul episoadelor simptomatice apărute vreodată	Gleznă sau mediopicior (ca parte dintr-un episod mono- sau oligoarticular) fără implicarea articulației MTF 1	1
	Implicarea articulației MTF 1 (ca parte dintr-un episod mono- sau oligoarticular)	2
• Caracteristicile episoadelor simptomatice apărute vreodată – Eritem la nivelul articulației afectate (descrisă de pacient sau constată de medic) – Imposibilitatea suportării atingerii sau presiunii la nivelul articulației afectate – Dificultate mare la mers sau imposibilitatea utilizării articulației afectate	O caracteristică	1
	Două caracteristici	2
	Trei caracteristici	3
• Durata episoadelor – prezența vreodată a cel puțin două caracteristici, indiferent de tratamentul antiinflamator: – Timpul până la durerea maximă <24 de ore – Rezoluția simptomelor în ≤14 zile – Rezoluția completă între episoadele simptomatice	Un episod tipic	1
	Episoade tipice recurente	2
• Dovada clinică a tofului/tofilor[§]	Prezentă	4
Laborator		
• Acidul uric seric – măsurat prin metoda uricazei[¶]	<4 mg/dl (<0,24 mmol/l)	-4
	≥4 –<6 mg/dl (≥0,24-<0,26 mmol/l)	0
	≥6-<8 mg/dl (≥0,6-<0,48 mmol/l)	2
	≥8-<10 mg/dl (≥0,48-<0,60 mmol/l)	3
	≥10 mg/dl (≥0,6 mmol/l)	4
• Analiza lichidului sinovial de la nivelul unei articulații sau burse simptomatice[†]	Negativ pentru cristale de USM	-2
	Dacă nu a fost analizat	0
Imagistic		
• Dovada imagistică a depozitelor de USM la nivelul unei articulații sau burse simptomatice vreodată: semnul dublului contur ecografic sau prezența USM codat în culoare la nivel articular sau periarticular la examinarea DECT	Prezentă (oricare examinare)	4
• Dovada imagistică a distrucției articulare legată de gută: radiografia convențională a mâinilor și/sau picioarelor evidențiază cel puțin o eroziune[‡]	Prezentă	4
	Dacă imagistica nu este disponibilă	0

** Se vor aplica criteriile de mai jos numai persoanelor care îndeplinesc criteriul de intrare*
*** Dacă este îndeplinit, poate clasifica ca gută fără a mai necesita aplicarea criteriilor de mai jos*
**** Se vor aplica dacă criteriul suficient nu este îndeplinit*
[§] *Nodul subcutanat cu conținut asemănător cretei, care se drenează sau este vizibil sub tegumentul transparent, adesea cu vascularizație supraiacentă, situat în locuri tipice: articulații, urechi, bursa olecraniană, degete, tendoane (de exemplu, tendonul lui Ahile)*
[¶] *În mod ideal, ar trebui măsurat într-un moment în care pacientul nu urmează tratament hipouricemiant și la >4 săptămâni de la debutul unui episod (în perioada intercritică); dacă este posibil, retestare în aceleași condiții. Se va lua în considerare cea mai mare valoare, indiferent de momentul recoltării*
[†] *Ar trebui evaluat de către un examinator instruit*
[‡] *Eroziunea este definită ca o întrerupere a corticalei osoase cu margini sclerozate și suspendate, excluzând articulațiile interfalangiene distale și aspectul „aripă de pescăruș".*
USM, urat de sodiu monohidrat; MTF 1, articulația metatarso-falangiană 1; DECT, dual-energy computed tomography

tratament), se pot aplica criteriile de clasificare prezentate în Tabelul 2. Scorul maxim posibil este 23, iar obținerea unui scor ≥8 permite clasificarea unei persoane ca având gută cu o sensibilitate de 92% și o specificitate de 89%. Aceste criterii noi de clasificare permit caracterizarea unei persoane ca având gută, indiferent dacă aceasta suferă sau nu suferă în prezent un episod simptomatic acut și indiferent de comorbiditățile sale. Există

TABELUL 3. Clasificarea hiperuricemiei și gutei[5]

Clasificare		Determinism genetic
Primară	Defecte moleculare nedefinite	
	Supraproducție (10% din cazuri)	Poligenică
	Excreție redusă (90% din cazuri)	Poligenică
	Asociată cu defecte enzimatice specifice	
	Hiperactivitatea PRPP sintetazei*	X-linkată
	Deficit parțial al HGPRT**	X-linkată
Secundară	Asociată cu creșterea biosintezei *de novo* a purinelor	
	Deficit complet al HGPRT***	X-linkată
	Deficit de glucozo-6-fosfatază[§]	Autozomal recesivă
	Deficit de fructozo-1-fosfat aldolază[¶]	Autozomal recesivă
	Asociată cu degradarea crescută a ATP	
	Asociată cu *turnover* celular crescut[†]	Non-familială
	Asociată cu excreție renală redusă a AU[‡]	Predominant necunoscută
Idiopatică		Necunoscută

* *Supraproducție de PRPP și AU;*

** *Supraproducție de AU, creșterea biosintezei* de novo *a purinelor indusă de surplusul de PRPP; sindromul Kelley-Seegmiller;*

*** *Supraproducție de AU, creșterea biosintezei* de novo *a purinelor indusă de surplusul de PRPP; sindromul Lesch-Nyhan;*

[§] *Supraproducție și excreție redusă a AU; glicogenoza tip I sau boala lui von Gierke;*

[¶] *Supraproducție și excreție redusă a AU;*

[†] *Supraproducție de AU;*

[‡] *Filtrare renală scăzută de AU, inhibiție a secreției tubulare a AU sau reabsorbție tubulară crescută a AU.*

PRPP, fosforibozil-pirofosfat sintetaza; HGPRT, hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza; ATP, adenozin-trifosfat; AU, acid uric.

și un calculator online, care poate fi accesat prin linkul http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz. Criteriile de clasificare ale gutei nu sunt destinate stabilirii diagnosticului de gută în practica clinică, pentru aceasta puncția aspirativă articulară sau a unui tof rămâne o etapă esențială.[13]

Diagnosticul gutei la un pacient cu HU care are un istoric de atac acut monoarticular poate fi dificil sau neconcludent pe parcursul perioadei intercritice. Aspirarea unei articulații asimptomatice, dacă este posibilă și dacă pune în evidență cristale de USM (prezente în procentaje variabile, între 12,5 și 90% dintre articulațiile asimptomatice ale pacienților cu gută pe parcursul fazei intercritice), facilitează diagnosticul, altfel însă diagnosticarea poate fi o adevărată provocare.[5]

Pentru diagnosticul gutei, EULAR recomandă abordarea în trei pași: 1) primul pas reprezintă identificarea cristalelor de USM atunci când analiza lichidului sinovial este disponibilă; 2) dacă aceasta nu este posibilă, se trece la pasul 2, care presupune un diagnostic clinic bazat pe manifestările clinice sugestive și asociate gutei și prezența hiperuricemiei; 3) iar dacă diagnosticul clinic este incert și nu este posibilă identificarea cristalelor, se trece la pasul 3, adică la investigațiile imagistice, în mod special la ecografie, pentru a căuta dovezile imagistice ale depozitelor de cristale de USM.[1]

În 2018, EULAR a actualizat recomandările pentru diagnosticul gutei, printre acestea formulându-le și pe următoarele:[1]

- Radiografia simplă este indicată pentru căutarea dovezilor imagistice ale depunerilor de USM, având însă o valoare limitată pentru diagnosticul atacului acut. Examinarea ecografică poate fi mai utilă în stabilirea unui diagnostic la pacienții cu suspiciunea de atac de gută sau artrită gutoasă cronică (prin identificarea tofilor care nu sunt evidenți la examenul clinic).
- Factorii de risc pentru HU cronică ar trebui căutați la orice persoană cu gută, și anume boala cronică de rinichi, supraponderea, medicația (inclusiv diuretice, aspirina în doză mică, ciclosporina, tacrolimus), consumul excesiv de alcool (în special de bere și spirtoase), sucuri non-dietetice, carne și fructe de mare.
- Se recomandă evaluarea sistematică a persoanelor cu gută pentru prezența comorbidităților, incluzând obezitate, disfuncție renală, hipertensiune arterială, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă, diabet zaharat și dislipidemie.

Clasificarea bolii

Ținând cont de etiopatogenia acestora, atât HU, cât și guta pot fi clasificate după cum urmează (Tabelul 3):[5]

- **Primară**: când par să fie înnăscute – adică nu sunt nici secundare unei tulburări dobândite, nici rezultatul unei manifestări rezultate dintr-o eroare înnăscută care duce inițial la o boală majoră, alta

TABELUL 4. Diagnosticul diferențial al gutei[5,6]

	Diagnostic diferențial	Comentarii
Atacul de gută	Alte artropatii cristaline	Se identifică alte tipuri de cristale
	Boala cu depuneri de pirofosfat de calciu (condrocalcinoza sau pseudoguta)	Afectează preponderent pumnul și genunchiul În lichidul sinovial se identifică cristale de pirofosfat de calciu de formă romboidală, care în lumină polarizată au birefringență slabă pozitivă (albastru când cristalul este paralel cu axul λ, galben când e perpendicular), ecografic se identifică depuneri hiperecogene punctiforme sau linare la nivelul fibrocartilajelor (meniscuri, fibrocartilajul triunghiular al pumnului, labrum acetabular etc.) sau în interiorul cartilajului hialin. *! Uneori guta și condrocalcinoza pot coexista*
	Boala cu depunere de hidroxiapatită (fosfat de calciu bazic)	Afectează preponderent umărul (rareori atins de gută) Analiza lichidului sinovial nu pune în evidență cristale (hidroxiapatita este sub rezoluția microscopiei standard și nu prezintă birefringență), cristalele pot fi puse în evidență prin colorația cu roșu de alizarină, ecografic și radiologic se evidențiază calcificări la nivelul structurilor periarticulare (de exemplu, tendoane)
	Artrita (sau bursita) septică	Context clinic infecțios, febră, frison, leucocitoză cu neutrofilie, sindrom inflamator marcat (prezente și în atacul de gută), aspect purulent al lichidului sinovial, neutrofile >100 000 celule/ml în lichidul sinovial, cultura din lichidul sinovial indică bacteria responsabilă și tranșează diagnosticul diferențial *! Guta și infecțiile pot coexista*
	Traumatismul	Istoric de traumatism recent (deși uneori un traumatism poate fi factor declanșator al unui atac de gută), dovezi imagistice – ecografice și radiologice – ale unei fracturi osoase sau rupturi tendinoase, lichidul sinovial este deseori sangvinolent, iar analiza lichidului nu pune în evidență cristale
	Celulita	Localizarea inflamației de cele mai multe ori nu este în jurul unei articulații, inflamația se extinde progresiv, tegumentul are aspect de „coajă de portocală", acompaniată de simptome sistemice precum febră și frison, de obicei există poartă de intrare în vecinătate
	Artroza	De exemplu, artroza articulației MTF 1 în perioadele dureroase poate asocia deformarea în valg a halucelui (uneori poate mima prezența unui tof sau poate asocia o bursită adventicială mecanică în vecinătatea capului metatarsianului (preponderent medial) secundară fricțiunii cu încălțămintea, care poate pune probleme de diagnostic diferențial cu atacul de gută, mai ales dacă tegumentul supraiacent este eritematos
	Alte artrite inflamatorii (mai rar)	Artrita reactivă, artropatia psoriazică atunci când se manifestă monoarticular (asociază tabloul clinic al spondilartritelor) Artrita reumatoidă, în special în caz de prezentare neobișnuită a bolii
Guta cronică tofacee	Artrita reumatoidă și alte artrite inflamatorii	Artrita reumatoidă este o poliartrită simetrică, în lichidul sinovial nu se identifică cristale Uneori tofii sunt confundați cu nodulii reumatoizi (și invers) Artropatia psoriazică când se manifestă oligoarticular
	Dactilita (din spondilartrite – de exemplu, artropatia psoriazică)	Uneori prezența tofilor la nivelul degetelor poate da aspect similar dactilitei din spondilartrite, însă tabloul clinic nu este cel al spondilartritelor, iar ecografic aspectul tofilor este diferit de cel din dactilită (care presupune sinovită, tenosinovita flexorilor și edemul țesutului celular subcutanat)
	Boala cu depunere de pirofosfat de calciu	Atunci când evoluția condrocalcinozei este oligoarticulară
	Artroza	În special artroza reactivă, clinic există noduli artrozici, imagistic – ecografic și radiologic – se identifică predominant osteofite, uneori colecție intraarticulară, rareori sinovită *! Guta și artroza pot coexista*
	Osteomielita	Guta tofacee poate fi uneori confundată cu osteomielita, atât clinic, cât și imagistic, în special când tofii au localizare intraosoasă – diagnosticul diferențial poate fi tranșat de analiza lichidului aspirat în lumină polarizată și de examinarea DECT
	Infecții indolente	Tuberculoase, fungice etc.

decât guta. Unele, însă nu toate cazurile de gută primară, au o bază genetică.

- **Secundară**: când apar în cursul unei alte boli sau ca o consecință a consumului de medicamente.
- **Idiopatică**: când nu se poate face o altă clasificare mai exactă, în primele două categorii.

Diagnosticul diferențial

Principalele diagnostice diferențiale ale gutei – ale atacului acut de gută și gutei cronice tofacee – sunt prezentate în Tabelul 4.[5,6]

Tratament

Principalele obiective ale tratamentului în gută sunt următoarele:

- Inducerea promptă a remisiunii unui atac de gută;
- Prevenirea recurenței atacurilor de gută;
- Prevenirea sau tratarea complicațiilor depunerilor de cristale de USM la nivelul articulațiilor, rinichilor și altor țesuturi;
- Prevenirea sau tratamentul bolilor asociate cu guta (de exemplu, obezitatea, hipertrigliceridemia, hipertensiunea arterială etc.)

EULAR a actualizat setul de recomandări pentru tratamentul (managementul) gutei în 2016,[20] iar ACR a publicat ultimul ghid de tratament al gutei în 2020.[21]

Conform EULAR, principiile generale în tratamentul gutei sunt următoarele:[20]

1) Toate persoanele cu gută ar trebui să fie complet informate despre patofiziologia bolii, existența unui tratament eficient, bolile asociate și principiile de tratament ale atacurilor de gută și eliminarea cristalelor de USM, prin scăderea pe tot parcursul vieții a nivelului seric al AU sub o valoare-țintă.
2) Toate persoanele cu gută ar trebui să primească sfaturi și recomandări cu privire la modificarea stilului de viață:

- Scăderea din greutate, dacă este cazul;
- Evitarea consumului de alcool (în special bere și spirtoase), a băuturilor îndulcite cu zahăr, meselor copioase și consumului excesiv de carne și fructe de mare;
- Încurajarea consumului de produse lactate cu conținut redus de grăsimi și de legume;
- Încurajarea efectuării de exerciții fizice regulate.

3) Tuturor persoanelor cu gută ar trebui să li se efectueze screeninguri sistematice pentru bolile asociate și factorii de risc cardiovascular, inclusiv insuficiență renală, boală coronariană, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, boală arterială periferică, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumat, care ar trebui abordate ca parte integrantă a tratamentului gutei.

Hiperuricemia asimptomatică

Simpla prezență a HU reprezintă rareori o indicație pentru terapia hipouricemiantă specifică.[5] Nici EULAR, nici ACR nu au formulat recomandări legate de tratamentul HU asimptomatice.[20,21] Dacă a trata sau nu HU necomplicată de gută articulară, nefropatie sau nefrolitiază, depinde de raționamentul clinic, atât timp cât lipsește un consens universal în legătură cu acest aspect. Pare mai prudent să ne abținem de la tratarea hiperuricemiei cu un hipouricemiant specific până la apariția simptomelor. Există câteva excepții rare la pacienții cu o cauză ereditară cunoscută de supraproducție de AU sau cu risc de a dezvolta nefropatie urică acută. În schimb, ar trebui identificată cauza hiperuricemiei, la fel ca și bolile și/sau factorii de risc asociați, iar aceștia ar trebui abordați din punct de vedere terapeutic. Fenofibratul și losartanul ar putea fi potriviți pentru tratamentul dislipidemiei, respectiv al hipertensiunii arteriale la pacienții cu HU, deoarece fiecare are un efect uricozuric modest.[5]

Atacul acut de gută

Remisiunea completă a unui atac de gută poate fi indusă de colchicină, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi sau inhibitori ai IL-1. Și mai important decât alegerea medicației este momentul inițierii terapiei, indiferent de medicamentul ales, cu cât este început mai repede, cu atât mai rapid este obținută remisiunea completă. Pe lângă medicația specifică atacului de gută, terapia non-farmacologică, precum aplicarea locală de gheață (timp de 30 de minute de 4 ori pe zi), dar și repausul, asistența la mobilizare, hidratarea și nutriția corespunzătoare pot fi utile pentru controlul durerii (uneori, dacă este necesar, se pot adăuga și antialgice).[5,6,20]

Colchicina. Eficiența colchicinei derivă din abilitatea acesteia de a interfera cu răspunsul inflamator prin mai multe mecanisme: perturbă funcțiile citoscheletice prin inhibarea polimerizării β-tubulinei în microtubuli, prevenind astfel activarea, degranularea și migrarea neutrofilelor. Concentrația plasmatică de vârf este atinsă în 2 ore de la administrarea orală, iar timpul de înjumătățire este de 4 ore. Efectele adverse cele mai frecvente sunt creșterea peristalticii, crampe abdominale, diaree, grețuri și vărsături, mai rar neurotoxicitate și miotoxicitate. Colchicina are un index terapeutic scăzut, având concentrația plasmatică stabilă variind între 0,5 și 3 ng/ml după tratamentul acut, iar efectul toxic apărând la aproximativ 3 ng/ml.[5] Astfel, la mulți pacienți apariția efectelor adverse poate preceda sau coincide cu ameliorarea simptomatologiei articulare. Colchicina trebuie oprită imediat la apariția primului simptom gastrointestinal. Toxicitatea colchicinei poate să apară în special la pacienții cu boală renală severă și disfuncție hepatică severă. De asemenea, nu se recomandă utilizarea colchicinei concomitent cu inhibitorii de glicoproteină P sau de CYP3A4, precum ciclosporină, claritromicină, eritromicină, verapamil, ketoconazol, disulfiram, deoarece aceștia cresc concentrația plasmatică a colchicinei și, în consecință, riscul de apariție a efectelor adverse. Riscul de miotoxicitate este crescut de utilizarea concomitentă a altor medicamente cu efect potențial de miotoxicitate, cum ar fi statinele și hidroxiclorochina. Doza de colchicină necesită ajustarea în funcție de clearance-ul creatininei, când este cazul, și se preferă evitarea acesteia la o RFG <30 ml/min., considerând că o doză prea mică ar putea fi insuficientă și inutilă.[5,6,20]

EULAR și ACR au modificat recomandările privind schema de tratament cu colchicină în atacul de gută, recomandând o schemă cu doză mică în ziua 1 (vezi recomandările EULAR mai jos), urmată apoi de continuare cu doza profilactică. Colchicina este cea mai eficientă când este administrată în primele 12 ore de la debutul simptomelor.[20]

Antiinflamatoarele nesteroidiene. Naproxen (500 mg de două ori pe zi, 5 zile; există și preparat combinat cu IPP), ibuprofen (600-800 mg de trei ori pe zi), diclofenac (50 mg de 2-3 ori pe zi), meloxicam (15 mg/zi), piroxicam, indometacină, ketoprofen, nimesulid, etoricoxib (120 mg/zi, 8 zile), celecoxib (200 mg de două ori pe zi) și chiar ketorolac intramuscular sunt AINS eficiente în tratamentul atacului de gută, dacă nu există contraindicații pentru acestea.[5,6] Ținând cont de vârstă și comorbidități, majoritatea pacienților au cel puțin o contraindicație pentru utilizarea AINS.[20] Acestea ar fi mai degrabă de evitat la pacienții cu vârsta >60 de ani și/sau care au comorbidități cardiovasculare și/sau renale, o patologie gastrointestinală activă sau tratament anticoagulant, și nu ar trebui administrate două AINS în același timp.[6] Contraindicațiile majore ale tratamentului cu AINS sunt boala cronică de rinichi cu un clearance al creatininei <60 ml/min., ulcerul gastric sau duodenal activ, bolile cardiovasculare, în special insuficiența cardiacă, boala coronariană și hipertensiunea arterială (care este greu de controlat), alergia la AINS, tratamentul concomitent cu anticoagulante. Durata tratamentului cu AINS în atacul de gută ar trebui să fie cât mai scurtă posibil (însă până la rezoluția completă a episodului, dozele putându-se ajusta pe parcursul terapiei când simptomele s-au ameliorat semnificativ), în general fiind de aproximativ 5-7 zile, în funcție de răspunsul simptomelor la tratament. Aspirina nu se utilizează în tratamentul atacului de gută, din cauza efectului paradoxal al salicilaților asupra AU seric.[2]

Corticosteroizii. Administrarea orală (prednison, metilprednisolon), intramusculară sau intravenoasă a glucocorticoizilor este opțiune eficientă de tratament al atacului de gută și de obicei este rezervată cazurilor cu intoleranță la colchicină sau AINS sau care prezintă contraindicații pentru utilizarea acestora, precum ulcer peptic sau boală renală. Infiltrațiile intraarticulare (betametazonă 7 mg sau triamcinolonă 40 mg) cu glucocorticoizi sunt rezervate în mod uzual pentru tratamentul atacului de gută, care este limitat la o singură articulație sau bursă. În general, se utilizează doze mari de corticosteroizi pentru atacul de gută, de exemplu prednison 0,5 mg/kg sau 20-60 mg/zi.[5,20] Dozele mari de corticosteroizi ar trebui evitate în cazul infecției, al supraîncărcării cu lichide sau al diabetului.[6] Alegerea preparatului și a modului de administrare se face în funcție de severitatea episodului, experiența practicianului sau preferința pacientului, calea orală fiind de obicei cea preferată (vezi recomandările EULAR).[20]

Inhibitorii de IL-1. Ținând cont de patofiziologia atacului de gută, inhibitorii de IL-1 pot fi și ei eficienți în tratamentul acestuia, fiind în mod uzual rezervați pacienților cu efecte adverse intolerabile sau contraindicații la terapia antiinflamatorie de primă linie. O singură doză subcutanată de 150 mg canakinumab (anticorp monoclonal umanizat direcționat împotriva IL-1β) s-a dovedit eficientă în inducerea remisiei atacului de gută, însă cu un risc mai mare de efecte adverse, inclusiv infecții serioase. Anakinra (antagonist al receptorului IL-1), administrată subcutanat în doză de 100 mg/zi, timp de 5 zile, a demonstrat o eficiență și un profil de siguranță similare cu terapiile antiinflamatoare orale utilizate ca primă linie.[6]

Tratamentul de lungă durată al gutei (hipouricemiant)

Tratamentul și profilaxia atacurilor de gută nu sunt suficiente pentru tratamentul gutei, întrucât numai controlul pe termen lung al hiperuricemiei poate în cele din urmă să modifice manifestările din gută. Tratamentul hiperuricemiei utilizând hipouricemiante poate să prevină și să reducă depozitele de USM, putând chiar să îmbunătățească funcția renală, și ar trebui început înainte ca răspunsul inflamator cronic care acompaniază tofii să fi produs distrucții osoase și cartilaginoase. Atât EULAR, cât și ACR au formulat recomandări (în parte similare) cu privire la momentul inițierii terapiei hipouricemiante.[20,21]În mod clasic, se așteaptă două săptămâni de la remisiunea completă a unui atac de gută pentru a iniția terapia hipouricemiantă.

În primele luni după inițierea terapiei hipouricemiante există un risc crescut de atacuri de gută recurente, iar pentru prevenirea acestora se recomandă pe de o parte inițierea acestuia cu doza cea mai mică și titrarea ulterioară progresivă a dozei, iar pe de altă parte profilaxia atacurilor cu doză mică zilnică de medicație antiinflamatoare (de exemplu, colchicină – vezi recomandările EULAR). Odată început, tratamentul hipouricemiant trebuie menținut toată viața (inclusiv pe parcursul eventualelor atacuri de gută ulterioare) în doza minimă care să îi asigure pacientului menținerea concentrației serice a AU sub valoarea punctului de solubilitate, de 6,8 mg/dl.[5,6,20] Valoarea-țintă a AU seric a fost stabilită la <6 mg/dl.[20,21]

Inhibitorii de xantin-oxidază. Inhibarea xantin-oxidazei, enzimă implicată în producerea AU, inhibă de fapt producerea acestuia, reducându-i astfel nivelul seric. Din această clasă fac parte alopurinolul, oxipurinolul și febuxostatul. *Alopurinol* este medicația de primă linie recomandată în tratamentul HU și este în general bine tolerat. Eliminarea acestuia se face în proporție de 80% pe cale urinară. Doza de inițiere este de 100 mg/zi pentru pacienții cu funcție renală normală, respectiv 50 mg/zi pentru cei cu RFG <60 ml/min. Dozele se cresc progresiv cu câte 100 mg, respectiv 50 mg (RFG < 60 ml/min.) până la doza care asigură atingerea țintei AU seric. Doza maximă de alopurinol este de 900 mg. Factorii care influențează doza necesară de alopurinol sunt greutatea corporală, utilizarea diureticelor, funcția renală. Reacțiile adverse posibile, deși rare, sunt erupție cutanată, sindromul de hipersensibilitate (potențial letal) care apare tipic în primele luni de la inițiere, caracterizat prin reacție cutanată severă (sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică), leziune acută a rinichiului, hepatită și eozinofilie.[5,6] *Febuxostatul* este un inhibitor de xantin-oxidază potent, utilizat ca medicație hipouricemiantă de linia a doua, cu doze între 40 și 120 mg/zi.[6] Este metabolizat în ficat, iar deoarece excreția renală nu este principala cale de eliminare a acestuia, se poate utiliza la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată.[20] Reacțiile adverse cutanate au fost descrise și la febuxostat, dar reacțiile încrucișate între acesta și alopurinol nu au putut fi susținute.[20] Alte reacții adverse posibile sunt creșterea transaminazelor și disfuncția hepatică. Fiind asociat și cu un risc de evenimente cardiovasculare majore și mortalitate de orice cauză (mecanism încă necunoscut), febuxostatul le este rezervat pacienților care nu răspund sau nu tolerează alopurinolul.[6,20]

Uricozuricele. Mecanismul de acțiune prin care această categorie de medicamente reduce nivelul seric al AU este creșterea excreției sale renale.[5] Reprezentanții acestei clase, probenecid, lesinurad, sulfinpirazona și benzbromarona, se pot utiliza în monoterapie sau în combinație cu inhibitorii de xantin-oxidază.[5,6,20] Deoarece produc excreția renală a AU la nivelul tubilor renali, poate să apară nefrolitiaza ca efect advers, motiv pentru care aceștia sunt de evitat la pacienții care au avut sau au în acel moment litiază renală, iar cei care urmează un tratament cu un uricozuric ar trebui să aibă un aport hidric adecvat, de aproximativ 2 l pe zi.[6] Benzbromarona este mai potent decât probenecidul și, fiind metabolizată preponderent hepatic, se poate utiliza la pacienții cu boală cronică de rinichi ușoară sau moderată. În schimb, deși rar, poate determina hepatotoxicitate și necesită monitorizarea enzimelor hepatice pe parcursul terapiei.[6,20]

Uricazele. Pegloticaza este o uricază pegilată produsă de o tulpină modificată genetic de *Escherichia coli* care catalizează oxidarea acidului uric în alantoină, un produs mult mai solubil decât AU și care se elimină ușor prin urină.[20] Deși permite reducerea rapidă a tofilor, pegloticaza are o rată ridicată de reacții adverse, incluzând reacții alergice în aproximativ 25% dintre cazuri și anafilaxia la aproximativ 7% (prin dezvoltarea de anticorpi împotriva pegloticazei) și pierderea efectului hipouricemiant.[5,6,20] Se administrează în perfuzie intravenoasă la interval de două săptămâni, iar nivelul seric al AU ar trebui măsurat înainte de fiecare perfuzie (cu întreruperea tratamentului dacă AU seric crește >6 mg/dl (0,36 mmol/l), la două măsurători consecutive – sugerează pierderea efectului).[6] *Rasburicaza* este o uricază non-pegilată al cărei rol principal este de a preveni nefropatia urică acută determinată de sindromul de liză tumorală, negăsindu-și încă un loc în terapia gutei.

Recomandările formulate de EULAR pentru tratamentul gutei sunt următoarele:[20]

1. Atacurile de gută ar trebui tratate cât mai curând posibil, pentru eficiența maximă. Pacienții complet informați ar trebui educați să își autoadministreze medicația la primele simptome care anunță un atac de gută (se recomandă abordarea *„pill in the pocket“*). Alegerea medicației ar trebui să se bazeze pe existența contraindicațiilor, a experiențelor anterioare ale pacientului cu medicația, timpul scurs de la debutul atacului până la inițierea tratamentului, numărul și tipul articulațiilor afectate – colchicina de exemplu, este eficientă când este administrată în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor.
2. Opțiunile terapeutice de prima linie recomandate pentru atacul acut de gută sunt reprezentate de *colchicină* (în primele 12 ore de la debutul atacului) în doză de încărcare de 1 mg, urmată o oră mai târziu de 0,5 mg în prima zi și/sau un *AINS*

(plus un inhibitor de pompă de protoni – IPP – dacă este cazul), *corticosteroizi oral* (echivalentul a 30-35 mg/zi de prednisolon, timp de 3-5 zile) sau *puncția aspirativă și injectarea intraarticulară de corticosteroid* (aceasta din urmă în special la pacienții cu atac monoarticular localizat la o articulație ușor accesibilă puncționării). La pacienții care prezintă un atac sever (de exemplu, un atac poliarticular) se recomandă luarea în considerare a *terapiei combinate* – colchicină și un AINS sau colchicină și corticosteroizi.

3. Pentru pacienții cu atacuri de gută frecvente și contraindicații la utilizarea colchicinei, AINS și corticosteroizilor (oral și injectabil), ar trebui luată în considerare utilizarea *inhibitorilor de IL-1* pentru tratamentul atacurilor. O contraindicație a utilizării blocantelor IL-1 este reprezentată de existența unei infecții curente. Ulterior tratamentului atacului cu un blocant de IL-1, dozele hipouricemiantelor ar trebui ajustate astfel încât să se obțină ținta nivelului seric al AU.
4. Profilaxia atacurilor de gută ar trebui să fie complet explicată și discutată cu pacientul. Se recomandă profilaxia în primele 6 luni de terapie hipouricemiantă. Tratamentul profilactic recomandat este cu colchicină 0,5-1 mg/zi, doză care ar trebui redusă la pacienții cu insuficiență renală. În cazurile de insuficiență renală sau tratament cu statine, atât pacienții, cât și medicii ar trebui să fie conștienți de potențiala neurotoxicitate sau toxicitate musculară a colchicinei profilactice. Ar trebui evitată prescrierea simultană a colchicinei cu un inhibitor puternic al glicoproteinei P și/sau al CYP3A4. Dacă colchicina nu este tolerată sau este contraindicată, ar trebui luată în considerare profilaxia cu AINS în doză mică, dacă nu este contraindicată.
5. Terapia hipouricemiantă ar trebui luată în considerare și discutată cu fiecare pacient care prezintă un diagnostic cert de gută, încă de la prima prezentare. Terapia hipouricemiantă este indicată tuturor pacienților cu atacuri recurente (≥2/an), tofi, artropatie urică și/sau calculi renali. Se recomandă ca inițierea terapiei hipouricemiante să se facă în apropierea momentului diagnosticului (în majoritatea cazurilor în apropierea primului atac de gută) la pacienții tineri (sub 40 de ani) ori cu un nivel foarte ridicat al AU seric (>8 mg/ml sau >480 μmol/l) și/sau comorbidități (insuficiență renală, hipertensiune arterială, boală coronariană ischemică, insuficiență cardiacă). Pacienții cu gută ar trebui să primească informații complete și să fie pe deplin implicați în luarea deciziei cu privire la utilizarea terapiei hipouricemiante.
6. La pacienții aflați sub terapie hipouricemiantă, nivelul seric al AU ar trebui monitorizat și menținut la o valoare-țintă de <6 mg/dl (<360 μmol/l). Pentru a facilita dizolvarea mai rapidă a cristalelor la pacienții cu gută severă se recomandă un nivel seric țintă al AU mai redus (<5 mg/dl; <300 μmol/l) până la dizolvarea completă a depozitelor de cristale și rezoluția gutei. Un nivel seric al AU <3 mg/dl nu este recomandat pe termen lung (ținând cont de efectul potențial protector al AU împotriva unor boli neurodegenerative, precum boala Parkinson, Alzheimer sau scleroza laterală amiotrofică).
7. Toate hipouricemiantele ar trebui inițiate cu doză mică (care determină mai puține atacuri de gută pe parcursul inițierii terapiei și crește aderența la tratament), apoi crescută progresiv până la obținerea nivelului seric țintă al AU. Concentrația serică a AU <6 mg/dl (<360 μmol/l) ar trebui menținută pe tot parcursul vieții, întrucât aproximativ 40% dintre pacienții tratați cu succes prezintă recurența atacurilor de gută după 5 ani de la oprirea hipouricemiantului.
8. La pacienții cu **funcție renală normală** se recomandă *alopurinolul* ca terapie hipouricemiantă de primă linie (ținând cont de eficacitatea, costul redus și siguranța acestuia), începând cu o doză mică (100 mg/zi) și crescând doza cu câte 100 mg la fiecare 2-4 săptămâni, dacă este necesar, pentru a atinge valoarea-țintă a concentrației serice de AU. Dacă ținta nivelului seric al AU nu se poate atinge cu o doză adecvată de alopurinol, acesta ar trebui schimbat cu *febuxostat* sau un *uricozuric*, ori combinat cu un uricozuric. Febuxostatul sau un uricozuric sunt, de asemenea, indicate dacă alopurinolul nu este tolerat.
9. La pacienții cu **funcție renală alterată**, doza maximă de *alopurinol* ar trebui ajustată la clearance-ul creatininei. Dacă nivelul seric țintă al AU nu se poate atinge cu această doză, ar trebui înlocuit cu *febuxostat* sau pacientul ar trebui să primească *benzbromaronă* (care este metabolizat predominant de către ficat) cu sau fără alopurinol, cu excepția pacienților cu RFG <30 ml/min.
10. La pacienții cu **gută cronică tofacee severă**, debilitantă și o calitate a vieții redusă, la care nu se poate atinge nivelul seric țintă al AU cu niciun alt medicament disponibil, în doză maximă (inclusiv combinații ale acestora), se indică *pegloticaza* și înlocuirea acesteia cu un hipouricemiant oral, odată ce tofii au dispărut.
11. Când guta apare la un pacient care urmează tratament cu **diuretice de ansă sau tiazidice**, se recomandă *înlocuirea diureticului*, dacă este posibil; pentru hipertensiunea arterială se recomandă luarea în considerare a terapiei cu losartan sau blocante de canale de calciu; pentru dislipidemie se

recomandă o statină sau fenofibrat (care au proprietăți uricozurice).

Prognosticul și monitorizarea bolii

Diagnosticul precoce al gutei și terapia hipouricemiantă pe tot parcursul vieții permit majorității pacienților să ducă o viață normală, dacă se ating și se mențin valorile-țintă ale AU seric. Pentru aceasta, trebuie ca nivelul seric al AU să fie monitorizat periodic, iar terapia hipouricemiantă să fie ajustată în funcție de acesta. La pacienții cu boală avansată este posibil ca terapia hipouricemiantă să conducă în timp la dizolvarea tofilor, îmbunătățind astfel funcționalitatea articulară și calitatea vieții.[5,6,20]

Totuși, în ciuda prevalenței gutei și a progreselor făcute în legătură cu măsurile terapeutice, boala rămâne încă tratată sub nivelul optim în lume. Mulți pacienți au atacuri de gută recurente multiple și nu primesc sau nu aderă la terapia hipouricemiantă, ceea ce le reduce calitatea vieții.[6] În plus, aproximativ 20-25% dintre pacienți nu ating valoarea serică țintă a AU cu doza maximă de alopurinol, necesitând modificarea schemei terapeutice, iar o parte dintre aceștia nu reușesc să obțină o ameliorare semnificativă a bolii, în ciuda multiplelor opțiuni terapeutice.[20] Potențialele motive pentru aceste eșecuri includ educarea inadecvată furnizată pacienților, lipsa aderenței la tratament, alcoolismul și tratamentul suboptimal instituit de medici.[6] Bolile asociate gutei, în special cele cardiovasculare și sindromul metabolic, cresc mortalitatea la pacienții cu gută.[5] Mai mult decât atât, guta se asociază cu o mortalitate crescută, chiar și după ajustarea în funcție de vârstă, sex și comorbidități.[6]

DE REȚINUT

- Acidul uric este produsul de degradare final în metabolismul purinelor.
- Hiperuricemia reprezintă creșterea concentrației acidului uric peste 6,8 mg/dl.
- Anumite alimente, precum fructele de mare, carnea roșie și alcoolul, contribuie la apariția HU și a gutei, iar altele, precum laptele și iaurtul, pot fi protectoare.
- Guta evoluează în trei etape: hiperuricemia asimptomatică, atacurile acute de gută recurente separate de perioade asimptomatice (guta intercritică) și guta cronică tofacee.
- Standardul de aur al diagnosticului este indentificarea cristalelor de USM în lichidul sinovial sau materialul aspirat dintr-un tof.
- Tratamentul gutei presupune tratamentul atacurilor acute, profilaxia atacurilor de gută și terapia hipouricemiantă care se menține pe tot parcursul vieții.
- Ținta concentrației serice a acidului uric este <6 mg/dl pentru cei mai mulți dintre pacienți.

Bibliografie

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:31-8.
2. Keenan RT, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Etiology and pathogenesis of hyperuricemia and gout. In: Firestein GS, Ralph C B, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. p. 1597-619.
3. Burns CM, Wortmann RL. Clinical features and treatment of gout. In: Firestein GS, Ralph C B, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013. p. 1554-75.
4. Choi HK. Gout and other crystal-associated arthropathies. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21 ed. United States of America: McGraw Hill; 2022.
5. Burns CM, Wortmann RL. Clinical features and treatment of gout. In: Firestein GS, Ralph C B, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. p. 1620-44.
6. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout. *Lancet.* 2021;397:1843-55.
7. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:296.
8. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972;15:189-92.
9. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82:421-6.
10. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med.* 1967;42:27-37.
11. Horvath SM, Hollander JL. Intra-articular temperature as a measure of joint reaction. *J Clin Invest.* 1949;28:469-73.

12. Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD. Studies of urate crystallisation in relation to gout. *Ann Rheum Dis.* 1983;42 Suppl 1:12-5.
13. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1789-98.
14. Schumacher HR, Chen LX. Gout and other crystal-associated arthropathies. In: Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill/Medical; 2018. p. 2631-3.
15. Pascual E, Andrés M. Synovial fluid analysis and crystal identification. *Gout.* 2013. p. 78-94.
16. Bocsa C. Artropatiile microscristaline. In: Fodor D, ed. Ecografia musculoscheletală. Vol. 2: Librex; 2018. p. 31-48.
17. Fodor D, Nestorova R, Vlad V, et al. The place of musculoskeletal ultrasonography in gout diagnosis. *Med Ultrason.* 2014;16:336-44.
18. Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:178-81.
19. Girish G, Melville DM, Kaeley GS, et al. Imaging appearances in gout. *Arthritis.* 2013;2013:673401.
20. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:29-42.
21. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72:744-60.

Capitolul 59
Boala artrozică vertebro-periferică
Daniela Fodor

Definiție

Artroza este termenul sub care este cunoscut un grup eterogen de afecțiuni articulare caracterizate de degradarea până la dispariție a cartilajului articular, remodelare osoasă marginală de tip osteofitic și scleroză subcondrală.[1] Aceste modificări degenerative sunt asociate cu modificări de tip inflamator ale membranei sinoviale și capsulei articulare, cu consecințe la nivelul întregii articulații. Astăzi este considerată a fi rezultatul unor procese complexe, nu doar mecanice și degenerative (boala de „uzură" sau *tear and wear*) iar termenul *ostheoarthritis* folosit pentru această patologie în literatura anglo-saxonă subliniază mecanismele complexe ce stau la baza apariției sale. Mai mult, conceptul actual, de boală a „întregii articulații", este unul integrativ și presupune implicarea etiopatogenetică a tuturor structurilor anatomice articulare (cartilaj articular, os subcondral, membrană sinovială, meniscuri, capsulă articulară) și periarticulare (tendoane, ligamente, burse etc.) (Fig. 1).

Epidemiologie

Artroza este cea mai frecventă afecțiune articulară, iar odată cu creșterea speranței de viață a populației, este de așteptat creșterea mai mare a poverii produse de această patologie.[2] De exemplu, în populația olandeză, prevalența artrozei diagnosticată de medic (la șold, genunchi, mâini sau picioare) se așteaptă să crească de la 7% în 2011 la 12% în 2040.[3]

În studiul Framingham, studiu de referință pentru evaluarea statusului funcțional al artrozei la vârstnici, incidența bolii a fost 26% la femei și 12% la bărbații peste 70 de ani,[4] iar costurile sistemului de sănătate pentru artroză al unor țări europene dezvoltate au fost calculate la 1-2,5% din produsul intern brut al acestora.[5] Prevalența bolii crește odată cu înaintarea în vârstă, dar prevalența artrozei radiologice este mai crescută decât cea a artrozei manifeste clinic.[3] De exemplu, 80% dintre persoanele cu vârsta de peste 80 de ani sunt diagnosticate cu artroză radiologică, însă doar jumătate dintre acestea au manifestări clinice.

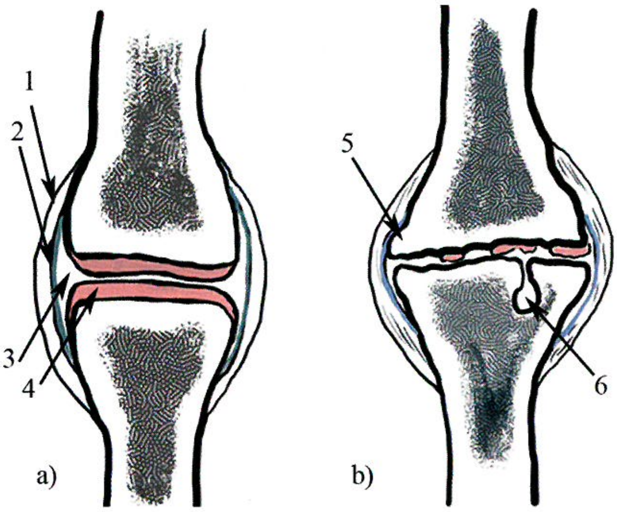


FIGURA 1. Aspectul schematic comparativ al unei articulații normale (a) și al uneia artrozice (b). În artroză, capsula articulară devine fibroasă (1), sinoviala se hipertrofiază (2), spațiul articular se îngustează (3), cartilajul hialin se fragmentează (4), apar osteofite (5) și chisturi (6).

Clasificarea artrozelor

Clasificarea bolii artrozice se poate realiza în funcție de mai multe criterii[6,7]:

1. Topografic
   a. La nivelul articulațiilor portante sau neportante.
   b. La nivelul articulațiilor periferice (diartroze) sau vertebrale (spondiloza, discartroza, artroza interapofizară/spondilartroza).
2. Etiopatogenetic
   a. Artroza primitivă: generalizată (mai mult de trei articulații) sau localizată.
   b. Artroze secundare: metabolice (hemocromatoză, ocronoză, hemoglobinopatii, boala Gaucher), traumatice (traumatisme, fracturi, osteonecroză, chirurgie), anatomice (hipermobilitate, displazia congenitală de șold, tulburări de statică), inflamatorii (artrita septică, artrita reumatoidă, spondilartrite), endocrine (diabet zaharat, hipotiroidism, acromegalie, hiperparatiroidism), neurologice (neuroartropatia Charcot, tabes, siringomielie) etc.

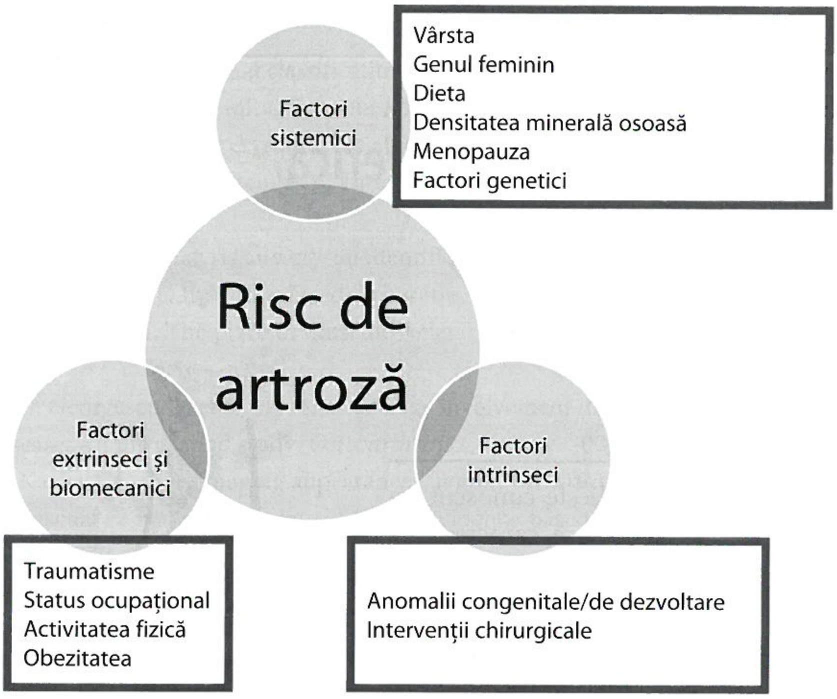


FIGURA 2. Factorii de risc implicaţi în apariţia artrozei

3. Morfopatologic
   a. Forme hipertrofice, asociate cu condrocalcinoza articulară sau hiperostoza scheletală difuză idiopatică.
   b. Forme hipotrofice asociate cu depozitarea fosfatului bazic de calciu şi cu osteoporoza.

Etiologie. Factorii de risc

Deşi progresele făcute în ultimii ani în legătură cu etiopatogenia artrozei sunt semnificative, etiologia artrozei primitive rămâne necunoscută. Cu toate acestea, în toate formele de boală se admite existenţa dezechilibrului articular, care depinde de intervenţia mai multor factori de risc (predispozanţi)[3,6,8-11] sistemici, intrinseci şi extrinseci (Fig. 2).

Factorii de risc sistemici *(nemodificabili):*

1. *Vârsta, sexul/statusul hormonal.* Vârsta este unul dintre factorii de risc cel mai bine cunoscuţi, incidenţa artrozei crescând brusc odată cu înaintarea în vârstă. Modificările morfologice legate de vârstă la nivelul cartilajului hialin (scăderea grosimii, agregarea proteoglicanilor, pierderea elasticităţii) sunt legate probabil de scăderea activităţii mitotice şi de sinteză de la nivelul condrocitelor. Femeile au un risc mai mare de a dezvolta artroza mâinii, genunchiului sau artroza generalizată. Coxartroza apare cu frecvenţă egală la ambele sexe, dar la femei progresia bolii este mai rapidă. Prezenţa receptorilor de estrogeni în condrocite şi modularea funcţiei acestora în funcţie de statusul hormonal explică, cel puţin parţial, prevalenţa crescută a artrozei după menopauză.
2. *Rasa.* A fost intens studiată prevalenţa artrozei în diferitele grupuri etnice. În SUA, gonartroza este mai frecventă şi mai severă printre afro-americani decât la populaţia caucaziană. Artroza mâinii şi a şoldului este mai rară în populaţia chineză comparativ cu cea caucaziană.
3. *Factorii congenitali/dezvoltarea.* Anomaliile congenitale de dezvoltare a conturului articular sau malalinierile angulare acţionează prin dereglarea distribuţiei sarcinilor mecanice la nivelul articulaţiilor. Exemple: *coxa plana, coxa valga, genu varum, genu valgum.*
4. *Ereditatea.* Contribuţia factorilor genetici în artroză este estimată a fi între 40 şi 80%, mai mare pentru artroza mâinii (în special forma nodulară, cu noduli Heberden) sau coxartroză şi mai mică pentru gonartroză. În artroza cu debut precoce se pot întâlni în cazuri speciale mutaţii monogenice, dar în artroza cu debut tardiv, mutaţiile sunt poligenice. Concordanţa în dezvoltarea artrozelor este mai mare la gemenii monozigoţi decât la cei dizigoţi sau la rudele de gradul I. De-a lungul timpului s-a pus în discuţie posibilul rol etiologic al genelor implicate în sinteza colagenului, al genelor care codează receptorii vitaminei D, proteinele oligomerice sau factorii de creştere *insulin-like*. Deşi au fost identificaţi multipli potenţiali factori de risc genetici, efectul acestora se pare că nu e foarte mare, cu *odds ratio* în jur de 1,3.

Factorii de risc locali (*modificabili*):

1. *Obezitatea și tulburările metabolice*. Obezitatea este cel mai important factor de risc modificabil în artroză. S-a demonstrat că o creștere în greutate cu 5 kg încarcă genunchiul cu 10-15 kg în stațiunea unipodală, pe când scăderea în greutate cu 5 kg reduce incidența artrozei la jumătate. Obezitatea este asociată cu artroza, în special la articulațiile portante, iar legătura este mai puternică la femei. Amplificarea stresului mecanic al articulațiilor portante și nivelul crescut de adipokine sunt principalele mecanisme prin care obezitatea favorizează artroza.
2. *Dieta*. Există studii care au asociat dieta cu antioxidanți, vitamina C sau unii carotenoizi cu o incidență mai scăzută și o progresie mai lentă a artrozei. Consumul crescut de acizi grași omega 6 favorizează producerea factorilor proinflamatori, pe când consumul de omega 3 favorizează producția de factori antiinflamatori. Deficitul alimentar de vitamina D, calciu, vitamina K, vitamina E sau seleniu a fost asociat cu risc crescut de artroză. Încă nu sunt date clare care să indice dacă unul sau altul dintre regimurile alimentare sunt independent implicate în patogenia artrozei.
3. *Densitatea minerală osoasă* (DMO). Artroza este corelată negativ cu osteoporoza. DMO scăzută la nivel lombar a fost asociată cu incidența mai redusă a gonartrozei (deși nu oprește evoluția acesteia). Frecvența artrozei este mai crescută în prezența unei DMO crescute (de exemplu, în boala Paget sau osteopetroză).
4. *Intervențiile chirurgicale*. Meniscectomia crește riscul de gonartroză de două ori (și chiar mai mult, dacă se asociază cu leziuni ligamentare).
5. *Statusul ocupațional*. Anumite tipuri de meserii predispun la artroză. De exemplu, parchetarii sunt predispuși la gonartroză, hamalii la coxartroză, croitorii la rizartroza policelui, stomatologii la artroza degetelor index și medius etc.
6. *Activitatea fizică*. Influența activității fizice este mai evidentă la sportivii profesioniști (chiar și în absența traumatismelor), mult mai puțin la cei care fac sport în scop recreațional. De exemplu, maratoniștii sunt predispuși la coxartroză, fotbaliștii la gonartroză, boxerii la artroza mâinii, voleibaliștii și baschetbaliștii la artroza umărului etc.
7. *Traumatismele*. Fracturile membrelor sunt cauze potențiale de artroză secundară. Traumatismele articulare (șold, genunchi), în special cele însoțite de rupturi ligamentare (de exemplu, ligamentele încrucișate ale genunchilor), prin efectul combinat direct și consecințele biomecanice, sunt factori predispozanți bine-cunoscuți pentru coxartroză și gonartroză.

Fiziopatologie

Artroza trebuie considerată o boală cu o dinamică activă, rezultată din dezechilibrul între repararea și distrugerea țesuturilor articulare. În acest proces sunt implicate toate structurile articulare: cartilaj, sinovium și os subcondral.

Cartilajul articular este o structură aneurală, avasculară și alimfatică și are în compoziție 65-80% apă, 20-24% matrice extracelulară (MEC) și 1-5% condrocite. Cartilajul hialin are o compoziție care abundă în proteoglicani (ce rețin mari cantități de apă) și în fibre de colagen tip II cu o orientare regulată, ordonată, perpendiculară pe suprafața osoasă. Rețeaua de colagen oferă rezistență la tracțiune, iar proteoglicanii asigură rezistență la compresiune. Este format din patru straturi/zone: tangențială, tranzițională, radiată și cea de cartilaj calcificat. Osul subcondral oferă suport nutrițional și mecanic pentru cartilaj și este format din placa subcondrală (un strat compact, poros, calcificat, traversat de vase și fibre nervoase) și osul subcondral trabecular (cu structură spongioasă și remodelare osoasă continuă).[11,12]

Condrocitele au o activitate mitotică redusă, principalul lor rol fiind înlocuirea constituenților MEC (*turnover* scăzut). Celulele își adaptează răspunsul metabolic la forțele fizice la care este supus cartilajul. Condrocitele sunt organizate în grupuri de patru sau mai multe celule (lacune), iar matricea pericelulară oferă protecție față de interacțiunea cu MEC.

Fiziopatologic, artroza se caracterizează prin trei procese de bază: degradarea MEC a cartilajului, reacția inflamatoare a membranei sinoviale (având drept rezultat hipertrofia sinovială și colecția intraarticulară) și reacția osului subcondral, cu formarea de osteofite (neosinteza de os/reacția hipertrofică).[11,12]

Alterarea integrității unității osteocondrale este procesul de bază. Lezarea măduvei osoase subcondrale prin lezări sau supraîncărcări mecanice persistente produce în timp microfracturi, ceea ce determină apariția unui răspuns celular și biomolecular: creșterea ratei *turnover*-ului local, activare de căi proinflamatorii, scleroza subcondrală și creșterea DMO, cu remodelarea secundară a plăcii subcondrale. Alterarea proteoglicanilor din MEC produce degradarea rețelei de colagen, delaminarea cartilajului, cu apariția de fisuri/eroziuni, și expunerea zonei de cartilaj calcificat, cu îngroșare graduală și, mai ales, invazie neurovasculară în cartilajul calcificat (joncțiunea osteocondrală). În cursul procesului reparator, condrocitele devin hipertrofice, iar capacitatea lor de sinteză crește, ceea ce duce la generarea de produși de degradare a MEC, precum și mediatori proinflamatori. Alterarea secundară a matricei pericelulare va determina dereglarea funcției condrocitelor și, în final, apoptoza acestora. Fragmente de MEC sunt eliberate intraarticular, ceea ce stimulează celulele sinoviale, celule din care se vor elibera chemokine, citokine, enzime catabolice, alarmine etc., ducând la un răspuns inflamator local. Producția de chemokine, factori de creștere, citokine crește și ca urmare a leziunilor cartilajului și osului periarticular, ducând la stimularea neovascularizației și la influxul de celule inflamatoare. IL1β, TNF-α sunt considerate triggere pentru producția de enzime ce degradează MEC (metaloproteinaze, agricanaze, colagenaze).[11-14]

În ultimii ani s-au impus două concepte noi în legătură cu etiopatogenia artrozei. Prima este *inflammaging* (îmbătrânirea asociată cu răspuns inflamator alterat), în care celulele senescente sunt asociate cu producția de mediatori proinflamatori și catabolici (fenotip secretor asociat senescenței).[15] Al doilea este legat de conceptul *metabolic osteoarthritis* sau sindromul metabolic asociat artrozei, în care se discută despre rolul obezității și al componentelor sindromului metabolic nu numai în stresul mecanic (obezitatea), ci și în producerea de mediatori proinflamatori (citokine, adipokine, specii reactive de oxigen etc.), cu efecte negative asupra structurilor articulare.[16]

Tabloul clinic

Principalele simptome ale artrozei sunt durerea articulară, redoarea, limitarea mobilității acesteia, cu sau fără impotență funcțională și senzația de instabilitate.[3,6,11,17,18]

Durerea este simptomul distinctiv al artrozei și este cel mai frecvent motiv pentru care pacienții solicită asistență medicală. Durerea este asociată cu scăderea calității vieții și cu implicații psihologice (depresie, anxietate, tulburări de somn), sociale și socioeconomice. Mecanismele prin care durerea apare sunt rezultatul unei interacțiuni complexe între articulația patologică (mecanoreceptorii din sinovium, capsulă, os subcondral, periost, tendoane, ligamente) și sistemul nervos periferic (terminații nervoase nociceptive aferente ganglionului spinal) și cel central (durerea centrală).[11]

Durerea are în principal caracter mecanic: apare după efort fizic sau se accentuează cu mișcarea, dispare sau se ameliorează semnificativ în repaus. Pentru cuantificarea durerii, cea mai folosită scală este Scala Vizuală Analogă (VAS – *visual analogue scale*), cu cuantificare 0 în absența durerii și 10 pentru cea mai intensă durere. Se atrage atenția asupra caracterului subiectiv al acestei scale, dar și asupra importanței sale în monitorizarea evoluției pacientului. Persistența durerii în timpul repausului sau apariția sa în timpul nopții caracterizează durerea de tip „inflamator" pe care pacienții o pot descrie în timpul puseurilor de activitate (artroza „reacționată" sau „încălzită").[6] Durerea nocturnă poate să apară și după suprasolicitarea articulației artrozice (de exemplu, activități sportive), în cazurile de artroză avansată, distructivă sau în prezența unei bursite asociate.[11]

Redoarea articulară este descrisă de către pacient ca și senzația de articulație „înțepenită", acesta resimțind un disconfort local, cu limitarea mai mult sau mai puțin importantă a mișcărilor articulare. Apare dimineața la sculare sau după o perioadă de inactivitate din cursul zilei și are durată scurtă, în medie sub 15 minute.

Limitarea mobilității se dezvoltă pe măsură ce artroza progresează și este legată de incongruențele articulare, reducerea spațiului articular, spasmul muscular, hipotrofia musculară, blocajele articulare prin prezența corpilor osteocondrali etc. Pacientul relatează faptul că nu poate duce mișcarea până la capăt și că în apropierea amplitudinii maxime apare durerea.

Instabilitatea (insecuritatea) articulară se explică prin slăbirea aparatului capsulo-ligamentar (dezaxări) sau prin scăderea forței musculare.

Examenul obiectiv

Examenul obiectiv are ca scop confirmarea provenienței articulare a simptomelor pacientului și excluderea altor cauze de durere, în special a celor periarticulare, neurologice sau inflamatorii.[3,6,11,17,18]

Tumefierea articulară poate fi cauzată de acumularea de lichid intraarticular și/sau de hipertrofia sinovială (în special în cursul episoadelor de acutizare/reactivare), dar și de hipertrofia capetelor osoase și osteofitelor marginale (în special în artroza degetelor).

Sensibilitatea la palpare a articulației apare în special la mobilizarea articulară și pe linia articulară.

Crepitațiile și *cracmentele* (crepitațiile grosiere), produse de frecarea suprafețelor articulare neregulate sau lipsite de cartilaj, sunt resimțite la mobilizarea activă sau pasivă a articulației.

Deformările articulare și *subluxațiile* reflectă boala avansată. Acestea pot fi deviații axiale în plan frontal, spre linia mediană (deformare în *varus*) sau prin îndepărtare de linia mediană (deformare în *valgus*), precum și dezaxări în plan sagital (deformare în *flexum*). Acestea contribuie la malaliniamentul și instabilitatea articulară, precum și la scurtarea membrului respectiv. Dezaxările pot fi explicate prin remodelarea și distrugerea capetelor osoase, precum și prin slăbirea aparatului capsuloligamentar.

Modificarea mersului este legată de tendința pacientului de a proteja articulația afectată sau se dezvoltă pe măsura accentuării dezaxărilor. De menționat că examinarea în timpul mersului sau în ortostatism favorizează identificarea corectă a deformărilor menționate anterior.

Blocarea mișcărilor articulare prin corpi osteocondrali („șoareci intraarticulari") - fragmente de menisc, condrofite, sinovială cu metaplazie condroidă, fragmente osoase etc. - se explică prin interpunerea acestora între suprafețele articulare.

Chisturile mucoide, de consistență crescută, se găsesc, în general, în apropierea suprafețelor articulare.

Hipotrofia musculară poate fi decelată în vecinătatea articulației afectate.

În timpul examenului obiectiv trebuie acordată atenție sporită identificării sursei durerii descrisă de pacient (articulară, periarticulară etc.).

Evaluarea clinică a unui pacient cu artroză trebuie să includă și datele raportate de acesta înainte de a se lua o decizie terapeutică. Există mai multe sisteme coerente de evaluare care permit calcularea unui scor prin suma notelor acordate criteriilor individuale. Cel mai cunoscut este indicele WOMAC (*Western Ontario MacMaster University*) pentru evaluarea durerii și redorii articulare.[11]

Investigații paraclinice

Examenele de laborator

Analizele de sânge

Testele de laborator nu sunt indicate uzual pentru confirmarea artrozei. Utilitatea lor este legată în special de diagnosticul diferențial (artropatie metabolică, inflamatorie etc.).[11,17]

Probele inflamatorii (viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă, fibrinogen) sunt, în general, în limite normale. O ușoară creștere a acestora se poate întâlni în perioadele de acutizare. Creșterea importantă a reactanților de fază acută impune diagnosticul diferențial sistematic.

Decelarea de titruri scăzute de factor reumatoid trebuie corelată mai curând cu vârsta pacientului cu artroză; aceste titruri nu diferă față de populația martor.

Biomarkerii *turnover*-ului osos și cartilaginos nu sunt evaluați în practica clinică, deoarece nu există deocamdată un biomarker adecvat pentru predicția sau monitorizarea pacientului cu artroză.

Examenul lichidului sinovial

Lichidul sinovial este de tip non-inflamator, clar sau ușor opalescent, cu vâscozitate normală sau crescută, leucocite sub 2 000/mm^3 (polimorfonucleare sub 25% din totalul celulelor), fără cristale și steril.[11,17]

Explorarea imagistică

Conform ghidurilor *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR),[19] imagistica nu este necesară pentru diagnosticul unui artroze cu prezentare clinică tipică. În prezentările atipice, imagistica se utilizează pentru confirmarea artrozei și a diagnosticelor alternative. Nu este recomandată nici monitorizarea imagistică uzuală, aceasta fiind indicată doar în cazurile în care este prezentă progresia rapidă și neașteptată a simptomelor și semnelor clinice. Dacă imagistica este considerată necesară, ghidurile EULAR subliniază că radiografia clasică trebuie să fie prima tehnică indicată. Ecografia sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) pentru țesuturile moi și tomografia computerizată (CT) pentru os vor fi utilizate doar în cazurile în care sunt necesare descrieri suplimentare ale articulației patologice.

Radiografia clasică

Radiografia clasică este explorarea imagistică de bază, putând să confirme diagnosticul și să evalueze severitatea bolii. Sensibilitatea este redusă pentru modificările incipiente, aspectul putând fi normal în stadiile precoce, și este foarte puțin sensibilă pentru identificarea modificărilor țesuturilor moi periarticulare.[11,18,20,21]

Pentru corecta examinare sunt necesare două incidențe ortogonale ale articulației vizate, iar pentru corecta investigare a șoldurilor și genunchilor este recomandată examinarea în ortostatism.

Modificările de bază care se pot decela radiografic sunt:[11,18,20]

1. *Osteofite marginale*, determinate de procesul reparator, apar în zonele nesupuse stresului mecanic, de obicei la nivelul marginilor articulare sau la locul inserției capsulare (Fig. 3).
2. *Îngustarea spațiului articular* - semnifică reducerea grosimii cartilajului articular. Inițial poate fi focală și neuniformă, pentru ca odată cu progresia bolii să se accentueze (Fig. 4).
3. *(Osteo)Scleroza* (condensarea) *subcondrală* este cauzată de procesele reparatorii și remodelarea osoasă și reprezintă îngroșarea corticalei subcondrale, cu un aspect progresiv în timp. Sub zona sclerozată, osul are un aspect radiologic osteoporotic (Fig. 5).
4. *Chisturile subcondrale*, cauzate de microfracturi și pătrunderea lichidului sinovial în osul spongios, apar în artroza avansată (Fig. 6).

Pe lângă aceste modificări de bază, în unele cazuri se pot identifica eroziuni juxtaarticulare, iar în cazurile avansate predomină deformările suprafețelor articulare și modificările de ax ale articulației.

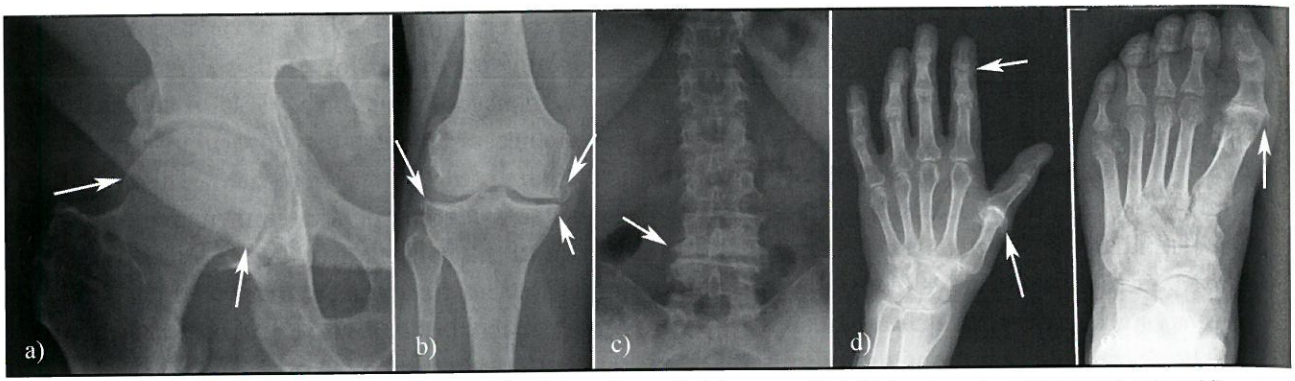


FIGURA 3. Osteofite (*săgeți*) la nivelul articulației coxo-femurale (a), genunchiului (b), coloanei vertebrale (c), mâinii (d) și piciorului (e).

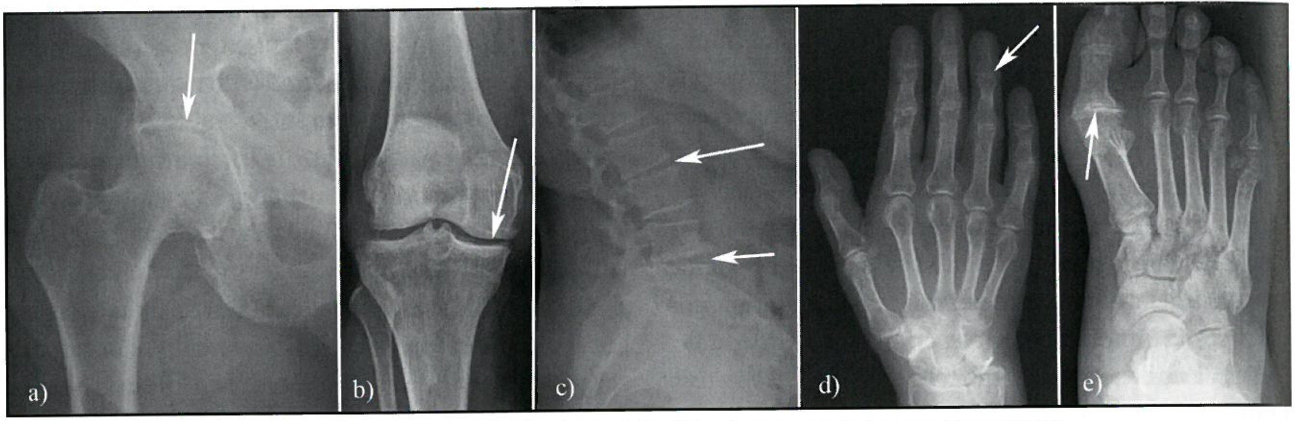


FIGURA 4. Îngustarea spațiului articular (*săgeți*) la nivelul articulației coxo-femurale (a), genunchiului (b), coloanei vertebrale (c), mâinii (d) și piciorului (e).

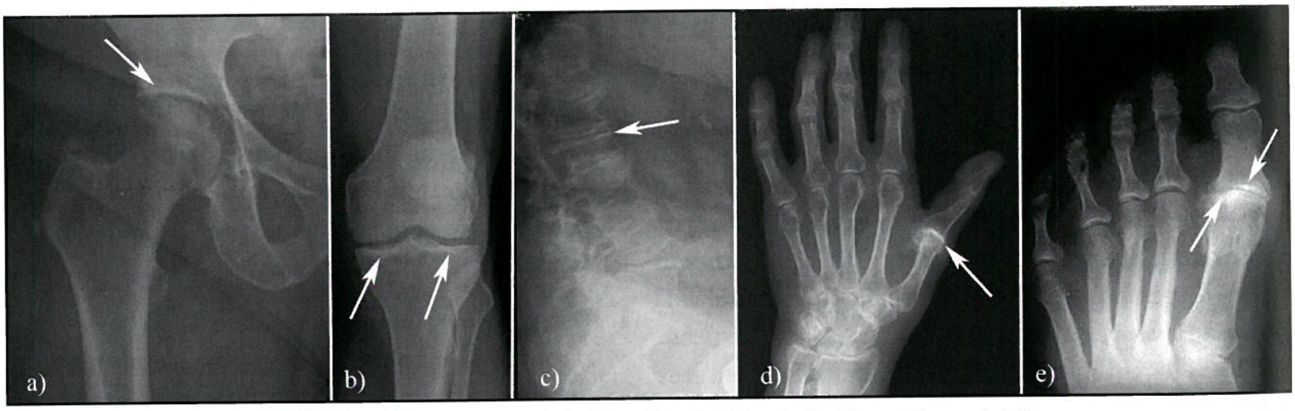


FIGURA 5. Scleroză subcondrală (*săgeți*) la nivelul articulației coxo-femurale (a), genunchiului (b), coloanei vertebrale (c), mâinii (d) și piciorului (e).

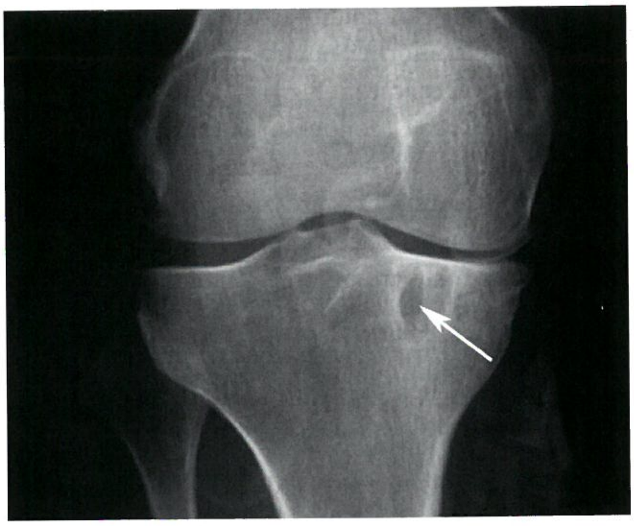


FIGURA 6. Gonartroză – pe lângă îngustarea spațiului articular în partea medială a articulației, osteoscleroză și osteofite incipiente, se observă un chist subcondral în platoul tibial medial (*săgeata*).

Ecografia musculo-scheletală

Ecografia este din ce in ce mai frecvent utilizată, fiind o metodă imagistică noninvazivă, rapidă, necostisitoare, care permite examinarea în timp real, multiplanară și dinamică, a majorității structurilor articulare și periarticulare de interes în artroză.[22,23] Tehnica de examinare a articulațiilor este astăzi standardizată,[24] iar definițiile proceselor patologice de bază au fost publicate.[25]

Modificările ecografice decelate în artroză pot fi de tip degenerativ (la nivelul cartilajului hialin sau al fibrocartilajului, osteofite, eroziuni și deformări ale conturului osos) sau inflamator (colecții lichidiene, hipertrofie sinovială, bursite).[22,23]

Cartilajul hialin devine neomogen și grosimea sa scade inițial focal și asimetric, ulterior difuz, până la

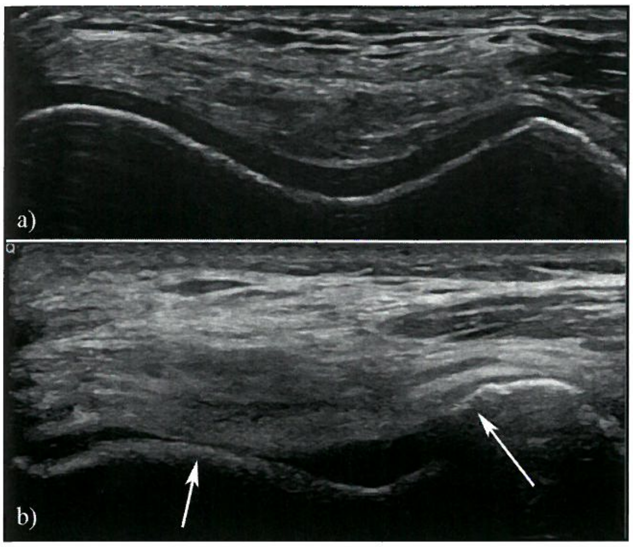


FIGURA 7. Secțiune transversală la nivelul condililor femurali: a) cartilaj hialin normal, contur osos regulat; b) scăderea globală a dimensiunilor cartilajului hialin, cu zone de denudare a osului subcondral (*săgeți*), neregularități de contur osos – aspect de gonartroză severă.

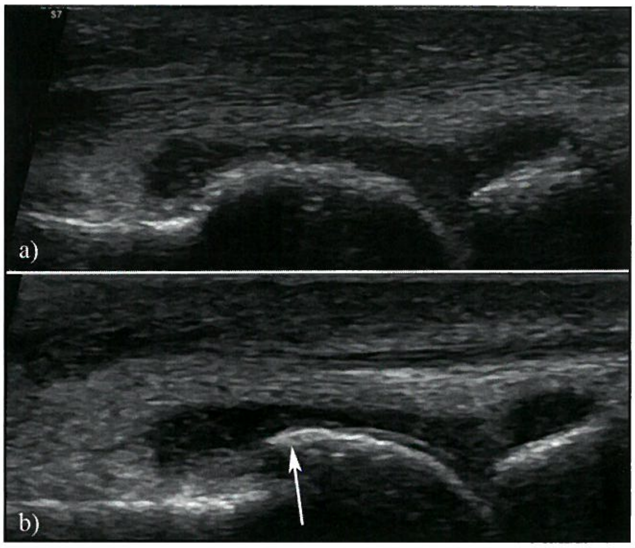


FIGURA 8. Secțiune longitudinală articulația metatarso-falangiană a halucelui: a) contur osos normal; b) contur osos întrerupt prin prezența unui osteofit (*săgeata*).

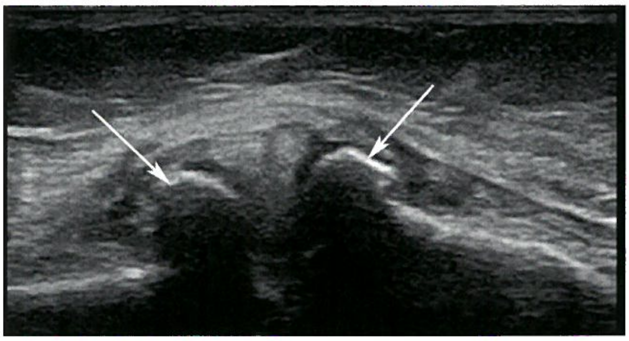


FIGURA 9. Secțiune longitudinală la nivelul meniscului medial. Meniscul este protruzat, neomogen, cu linii hipoecogene de ruptură, iar la nivelul marginilor femurale și tibiale se constată osteofite severe (*săgețile*).

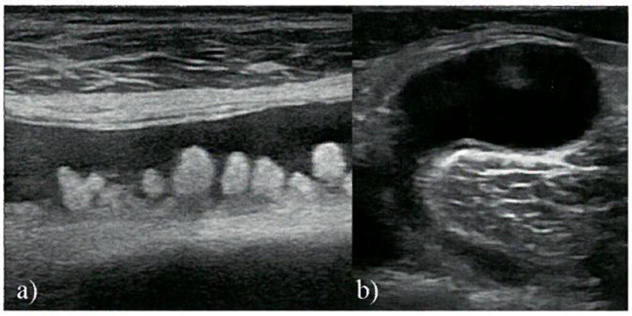


FIGURA 10. Gonartroză: a) secțiune longitudinală suprapatelară – colecție lichidiană intraarticulară în cantitate medie cu sinoviala proliferată; b) secțiune transversală în fosa poplitee – aspect de chist popliteal Baker.

dispariția stratului cartilaginos, aspect ce corespunde practic denudării osoase (Fig. 7). La nivelul fibrocartilajului, una dintre cele mai frecvent întâlnite modificări este protruziunea meniscului asociată cu degenerarea sa (rupturi sau chisturi parameniscale) și modificări de contur osos (Fig. 8). Osteofitele se vizualizează sub forma unei protruziuni corticale (neregularitate de tip „*step-up*"), de obicei producând umbră acustică (Fig. 9). Eroziunile, modificări ale conturului osos de tip „*step-down*", sunt vizibile mai ales în artroza erozivă a mâinilor. Ecografic se pot identifica cantități minime de lichid intraarticular. Lichidul poate avea un aspect transsonic sau hipoecogen și neomogen în funcție de compoziția sa, de prezența detritusurilor sau a materialelor proteinacee ori calcificate. Sinoviala hipertrofiată, omogen sau nodular, poate prezenta uneori vascularizație patologică, în special în puseurile de acutizare (Fig. 10).

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

IRM are o foarte bună acuratețe în decelarea modificărilor osoase și ale țesuturilor moi periarticulare. Permite evidențierea leziunilor osoase și a pierderii de cartilaj încă din stadiile incipiente, stadii în care aspectul radiologic este normal.

Utilitatea IRM este în special în evaluarea discartrozelor și herniilor de disc, a cuantificării edemului osos subcondral, precum și în diagnosticul diferențial al leziunii de menisc și al osteonecrozei aseptice. Nu se utilizează uzual.

Tomografia computerizată (CT)

CT are acuratețe excelentă pentru leziunile de la nivelul osului. Este utilă în special în evaluarea articulațiilor interfațetare ale coloanei vertebrale și permite evaluarea cartilajului articular prin artro-CT. Nici această tehnică imagistică nu se utilizează uzual.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe elementele clinice descrise anterior (simptomatologia și modificările examenului obiectiv). Există și criterii specifice de diagnostic pentru diferitele localizări ale artrozei, criterii ce vor fi discutate în subcapitolul corespunzător. La modificările clinice se adaugă confirmarea prin tehnicile imagistice menționate.

Diagnosticul diferențial

Principale entități cu care este necesar a se face diagnosticul diferențial sunt:

- *Artrita reumatoidă* (AR). Sediul afectării articulare în AR este diferit de cel din artroza mânii, deși unele articulații se pot suprapune, de exemplu articulațiile interfalangiane proximale (IFP). De asemenea, în AR predomină modificările inflamatorii, redoarea matinală depășește 30 de minute, iar modificările imagistice sunt caracteristice (vezi Capitolul Artrita reumatoidă). Creșterea reactanților de fază acută, pozitivarea factorului reumatoid și a anticorpilor anti-CCP sunt alte criterii de diferențiere.
- *Spondilartritele* (în special artropatia psoriazică). Pe lângă artrite [interfalangian distal (IFD), în special în artropatia psoriazică] apar și entezite, dactilite și sacroiliită. Cresc valorile reactanților de fază acută, iar modificările imagistice sunt caracteristice (vezi Capitolul Spondilartritele). În plus, în marea majoritate a cazurilor, HLA-B27 este pozitiv.
- *Artrita indusă de cristale* (urat monosodic, pirofosfat de calciu) apare sub formă de artrite acute, precum și de suferință articulară cronică, uneori distructivă. Modificările imagistice sunt caracteristice, iar examenul microscopic al lichidului sinovial tranșează diagnosticul. De menționat că există multe cazuri în care aceste patologii pot coexista.
- *Patologia periarticulară*: bursite, leziuni posttraumatice, afecțiuni musculare etc., patologii ce vor fi diferențiate ținând cont de aspectul clinic și imagistic.
- Alte patologii: tumori primitive sau secundare, osteonecroza aseptică, artritele septice, boala Paget etc. Aspectul clinic particular și imagistica sunt esențiale în diagnosticul pozitiv al acestor afecțiuni.

Forme clinice particulare ale artrozei

Coxartroza

Coxartroza sau artroza coxo-femurală poate fi primară (mai frecventă la femei, cu debut între 40 și 60 de ani, cu tendința de a afecta mai frecvent șoldul drept) sau secundară (displazia de dezvoltare a șoldului, artrite, boli metabolice, traumatisme, osteonecroza aseptică etc.).[6,11,26]

Coxalgia este predominant de tip „mecanic“, localizată profund în regiunea șoldului, dar pacientul poate dezvolta mai multe sindroame algice, în funcție de iradierea durerii: posterior, în regiunea gluteală, inghinal (obturator), antero-lateral (femural), gonalgic etc. Cazurile în care pacientul se prezintă cu durere în regiunea genunchiului (durere reflectată), dar adevărata sa origine este șoldul, sunt un bun exemplu pentru necesitatea examenului obiectiv complet.

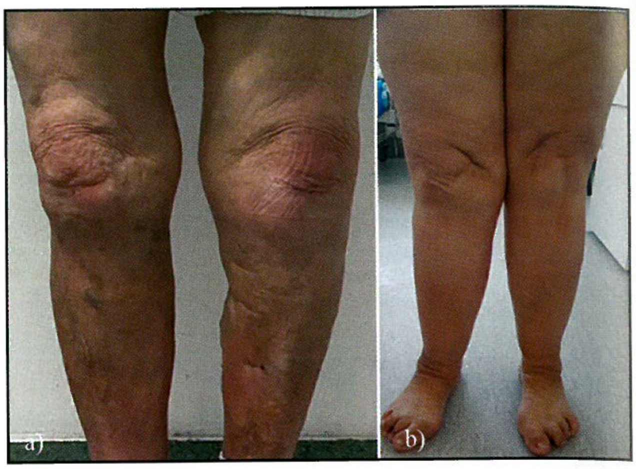


FIGURA 11. Gonartroză: a) genunchiul stâng este deformat în *genu varum*; b) ambii genunchi au aspectul *genu valgum*.

Limitarea funcțională produce tulburări de mers (caracteristic mersul descris de Duchenne: deplasarea trunchiului în direcția opusă șoldului afectat în timpul fazei de încărcare unipodală pe piciorul afectat), dificultăți în urcatul scărilor, la intrarea/ieșirea din cada de baie, la poziția picior peste picior etc. Pacientul relatează dificultăți în încălțarea pantofilor, a șosetelor sau la tăiatul unghiilor de la picioare. Examenul clinic evidențiază limitarea mișcării de rotație internă, iar la testul Patrick (cu pacientul în decubit dorsal, examinatorul pune șoldul în flexie, abducție și rotație externă, iar călcâiul îl plasează pe genunchiul opus și apasă pe genunchiul de partea afectată) pacientul acuză durere în șold și regiunea inghinală, iar mișcarea este limitată înainte să se atingă planul patului. În timp, limitarea mișcărilor devine pronunțată și apare hipotrofia musculară la nivelul coapsei și fesei. Examenul radiologic confirmă și cuantifică modificările articulare.

Criteriile *American College of Rheumatology* (ACR) pentru diagnosticul coxartrozei sunt: prezența coxalgiei (criteriul principal), la care se adaugă cel puțin unul dintre următoarele criterii: osteofite radiologic *sau* îngustarea spațiului articular radiologic *sau* VSH ≤20 mm/oră, cu sensibilitate 89% și specificitate 91%.[27]

Gonartroza

Artroza genunchiului poate afecta separat sau combinat compartimentele tibio-femural medial, tibio-femural lateral și cel femuro-patelar. Poate fi primară sau secundară (malaliniamente, postraumatic, postoperator, hemocromatoză, condrocalcinoză etc.).[6,11,28,29]

Durerea este accentuată de coborârea/urcarea scărilor sau ortostatismul prelungit. La examenul obiectiv se pot decela, pe lângă deformări articulare (Fig. 11) și

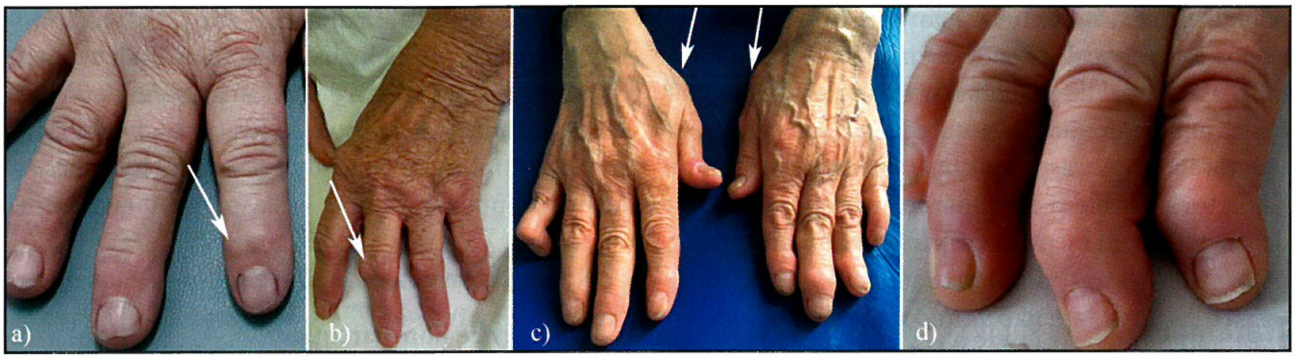


FIGURA 12. Artroza mâinii: a) noduli Heberden (*săgeata*); b) noduli Bouchard (*săgeata*); c) rizartroza policelui (*săgețile*); d) artroză erozivă.

hipotrofia cvadricepsului, durere la mobilizarea rotulei, mai ales în sus, limitarea flexiei (călcâiul nu poate atinge fesa în decubit dorsal), instabilitate articulară prin afectarea ligamentelor încrucișate sau a celor colaterale (semnul „sertarului“) și semnul șocului rotulian în prezența hidartrozei (lichidul conținut în centrul articulației ridică patela; patela poate fi presată contra condililor femurali și produce o senzație de impact). Radiologic, cel mai utilizat sistem de gradare a severității este cel propus de Kellgrenand Lawrence[30]: gradul 0 – articulația normală; gradul 1 – îngustarea discutabilă a spațiului articular, posibile osteofite; gradul 2 – osteofite clare, posibil îngustarea spațiului articular; gradul 3 – osteofite moderate, îngustarea clară a spațiului articular, un grad de scleroză, posibilă deformare a capetelor osoase; gradul 4 – osteofite mari, îngustarea marcată a spațiului articular, scleroză severă, deformări clare ale capetelor osoase.

Criteriile ACR pentru diagnosticul gonartrozei presupun prezența a două criterii principale (gonalgia și osteofite radiologic) și a unui criteriu secundar (vârsta peste 50 de ani, redoare matinală sub 30 de minute sau crepitații la mobilizarea activă a articulației).[11]

Artroza mâinii

Artroza mâinii este cel mai adesea primară, afectează cu predilecție articulațiile IFD (nodulii Heberden), IFP (nodulii Bouchard) sau articulația carpo-metacarpiană I (CMC), uneori și cea trapezo-scafoidă (rizartroza policelui, aspect de „mână pătrată“), de cele mai multe ori simetric (Fig. 12).[6,11,18]

Durerea și redoarea articulațiilor afectate sunt principalele simptome, dar cu conservarea îndelungată a funcției, inclusiv a dexterității. Forma erozivă este un subtip mai rar, dar mai agresiv de artroză.

Criteriile *American College of Rheumatology* (ACR) pentru diagnosticul artrozei mâinii[27] sunt prezența celor principale (artralgia și/sau redoarea matinală sub 30 de minute) și a cel puțin trei dintre cele secundare (tumefacția dură a cel puțin două din zece articulații, mai puțin de trei articulații metacarpo-falangiene tumefiate, tumefacția dură a cel puțin două articulații IFD sau deformarea a cel puțin două din zece articulații). Cele zece articulații la care se face referire în criteriile menționate sunt articulațiile CMC I, IFP și IFD 2 și 3 bilateral.

Artroza coloanei vertebrale

La nivelul coloanei vertebrale, în procesul artrozic pot fi implicate articulațiile interapofizare posterioare (fațetate), discurile intervertebrale fibrocartilaginoase și, secundar, corpii vertebrali.[6,11,31] Regiunile lombară și cervicală sunt cel mai frecvent afectate. Osteofitele vertebrale pot duce la îngustarea găurilor de conjugare și la apariția durerilor radiculare, cu iradiere în teritorii tipice topografiei nervoase. Aceste radiculalgii vor fi mai severe dacă se asociază hernierea discului intervertebral. Clinic, în funcție de structura patologică se pot constitui diverse tablouri: durerea cronică (cervicalgia cronică sau lombalgia cronică), durerea acută (cervicalgia acută sau lumbago) sau durerile radiculare (nevralgia cervico-brahială sau lombosciatica).

În artroza cervicală pacienții se prezintă cu dureri cervicale și/sau occipitale, cefalee, contractură musculară paravertebrală, limitarea mobilității sau dureri iradiate în diverse teritorii ale plexului brahial, asociate cu modificări ale examenului obiectiv neurologic.

În lombalgia cronică, durerile lombare sunt mai mari în timpul zilei, accentuându-se la activitate, se asociază cu contractură musculară paravertebrală și limitarea mobilității. În lumbago, durerea lombară are debut brusc, de obicei după un efort fizic neobișnuit, și se datorează fisurării discului intervertebral. Este foarte intensă, accentuată de mișcare, tuse, defecație și se calmează în clinostatism. Impotența funcțională este exprimată, pacientul adoptă poziții antalgice, sensibilitatea locală este accentuată, iar musculatura paravertebrală este contractată. În lombosciatică, durerea iradiază în membrele inferioare, în teritoriul rădăcinilor nervoase comprimate de nucleul pulpos herniat prin ruptura inelului fibros. O mențiune specială merită lombalgia inferioară cauzată de afectarea fațetelor articulare, în care durerea poate avea caracter de arsură, este accentuată de stresul mecanic și este mai accentuată dimineața (deoarece poziția culcată accentuează lordoza lombară) și la extensia și mișcările laterale ale trunchiului.

Diagnosticul diferențial al artrozei coloanei vertebrale impune excluderea patologiei inflamatorii, septice, tumorale etc.; aspectul clinic, alături de probele de laborator normale și examinările imagistice cu aspect degenerativ sunt esențiale pentru diagnosticul pozitiv.

Tratament

Tratamentul artrozei rămâne încă o provocare pentru medicul curant, neexistând în acest moment o medicație specifică care să influențeze modificările structurale și progresia bolii. Din acest motiv, tratamentul are câteva obiective de bază: educația pacientului, terapia durerii, modificarea factorilor de risc, prevenirea deficitelor funcționale majore (inclusiv prin încetinirea evoluției) și menținerea unei calități adecvate a vieții bolnavului.[11]

Multiple societăți internaționale (EULAR, ACR, OARSI, NICE etc.) au publicat ghiduri și recomandări pentru artroză (generalizată și pentru diverse localizări)[32-36] cu similarități, dar și cu diferențe.[37]

Terapia non-farmacologică

Educația pacientului și informarea lui corectă sunt necesare pentru ca acesta să își înțeleagă boala și să o perceapă corect. Aceste lucruri vor duce cu siguranță la creșterea gradului de complianță a pacientului și la aderența sa mai bună la tratament.

Exercițiile fizice au un efect benefic asupra tonusului muscular, menținerea sau îmbunătățirea mobilității articulare, ameliorarea durerii etc. Sunt recomandate exercițiile izotonice, izokinetice și posturale. Efectuarea acestor exerciții se realizează inițial sub îndrumarea unui kinetoterapeut. Aceste măsuri sunt legate și de *terapia ocupațională*, în care pacientul își modifică modul de realizare a activităților fizice cotidiene, în scopul de a reduce suprasolicitarea articulațiilor afectate.

Controlul greutății corporale este esențial, nu doar legat de reducerea suprasarcinii asupra articulației artrozice, ci și pentru eventuala intervenție chirurgicală și în recuperarea postoperatorie.

Purtarea de orteze poate fi benefică în prevenirea și controlul deformărilor articulare, precum și în ameliorarea durerii.

Fizioterapia, prin diversele metode specifice (terapia fizicală, electroterapia, hidro-termoterapia, acupunctura etc.), crește mobilitatea articulațiilor și are efecte trofice, antiinflamatoare și antialgice.

Terapia farmacologică

Agenții topici

Agenții topici uzuali utilizați în artroză conțin capsaicină sau antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS). Capsaicina este extrasă din ardei iute și are efect antialgic prin golirea depozitelor locale de substanța P. AINS topice (sub formă de gel sau unguent) sunt preferate datorită riscului scăzut de efecte adverse sistemice, dar trebuie ținut cont de absorbția lor redusă și acțiunea limitată.

Agenții sistemici

Analgezice non-narcotice

Paracetamolul este preparatul cel mai frecvent utilizat la pacienții cu durere ușoară sau moderată, cu doze medii de 2 g/zi (maxim 4 g/zi).

AINS orale se utilizează la pacienții intens simptomatici, care nu răspund la doza uzuală de paracetamol. Alegerea AINS trebuie să țină cont în primul rând de toxicitatea gastrointestinală și efectele adverse cardiovasculare. AINS COX_2-selective (celecoxib, etoricoxib) au un profil bun de siguranță gastrointestinală, dar cresc riscul cardiovascular. Administrarea AINS neselective (diclofenac, naproxen, oxicami, ketoprofen) impune supravegherea atentă a efectelor adverse gastrointestinale, iar asocierea lor cu un inhibitor al pompei de protoni este recomandată. Indiferent de clasă, AINS trebuie administrate în doza cea mai mică eficientă și o perioadă cât mai scurtă.

Analgezice narcotice

Analgezicele opioide ușoare sunt recomandate la pacienții care răspund insuficient la paracetamol. De obicei, se administrează combinații de tramadol sau codeină cu paracetamol.

Antidepresivele

Antidepresivele din clasa inhibitorilor recaptării serotoninei (duloxetină) sau cele triciclice (amitriptilină) sunt indicate pentru a influența durerea centrală, în special la pacienții cu tulburări de somn sau reacții depresive.

Terapia intraarticulară

Glucocorticoizii cu acțiune prelungită (triamcinolon acetat, betametazonă dipropionat, metilprednisolon acetat) au indicație pentru administrarea intraarticulară, pentru ameliorarea durerii și combaterea inflamației asociată artrozei, în special când AINS administrate oral sunt ineficiente. Administrarea se face de preferință sub ghidaj ecografic, cu respectarea regulilor de asepsie și antisepsie, pentru prevenirea complicațiilor septice. Doza, preparatul și ritmul administrării trebuie să țină cont de posibilele efecte adverse ale glucocorticoizilor.

Acidul hialuronic – deși studiile cu privire la efectele administrării intraarticulare a preparatelor vâsco-elastice cu glicozaminoglicani cu greutate moleculară mare au arătat efecte benefice asupra simptomelor, doar ghidurile ACR și EULAR recomandă administrarea lor în gonartroză.

Preparatele de plasmă îmbogățită în trombocite sau celule stem nu sunt recomandate de către ghiduri în tratamentul artrozei.

Terapia simptomatică cu acțiune lentă (SySADO – *Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis*)

În această clasă sunt incluse preparatele care au potențialul de a influența progresia structurală. Deși sunt pe larg indicate, niciunul dintre preparate nu are dovezi suficiente de eficiență pentru a fi incluse în recomandările ghidurilor din ultimii cinci ani. Explicația utilizării pe scară largă a produselor cu glucozamină și condroitină este legată de faptul că acestea sunt componente de bază ale cartilajului hialin. Sărurile nesaponificabile de soia și avocado, derivații de colagen, cartilajul de rechin, extractul din planta gheara-pisicii sau diacerina sunt alte exemple de preparate din această clasă.

Tratamentul chirurgical

Indicațiile tratamentului chirurgical sunt pentru pacienții cu artroze severe, debilitante, care nu mai răspund la tratamentul conservator sau în cazul apariției unor complicații (de exemplu, blocaje articulare etc.).

Artroscopia permite efectuarea lavajului și debridării articulare sau îndepărtarea corpilor osteoarticulari.

Artroplastia este considerată o procedură eficientă pentru restabilirea funcționalității articulare și în controlul durerii, îmbunătățind semnificativ calitatea vieții pacienților, în special a celor cu coxartroză și gonartroză.

DE REȚINUT

- Artroza este o boală complexă care afectează toate structurile articulare.
- Factorii predispozanți pentru artroză sunt sistemici, nemodificabili (vârsta, sexul, rasa, factorii congenitali și genetici) și locali, modificabili (obezitatea, tulburările metabolice, traumatismele, chirurgia, activitățile fizice, profesia).
- Durerea, redoarea articulară, limitarea mobilității și instabilitatea sunt principalele simptome ale artrozei.
- Radiografia convențională este considerată metoda imagistică de primă intenție în evaluarea artrozei.
- Tratamentul are drept obiective de bază educația pacientului, terapia durerii, modificarea factorilor de risc, prevenirea deficitelor funcționale majore și menținerea unei calități adecvate a vieții bolnavului.

Bibliografie

1. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1039-1049.
2. Hoy DG, Smith E, Cross M, et al. Reflecting on the global burden of musculoskeletal conditions: lessons learnt from the global burden of disease 2010 study and the next steps forward. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:4-7.
3. Hunter JD, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393:1745-1759.
4. Zhang I, Niu J, Kelly M, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly- the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1021-1027.
5. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, et al. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. *J Rheumatol.* 2006;33:1152-1158.
6. Boloșiu HD (ed). Teme alese de reumatologie. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Romania, 2003.
7. Altman R. Classification of disease: osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;20(Suppl 2):40-47.
8. Cleveland RJ, Luong ML, Knight JB, et al. Independent associations of socioeconomic factors with disability and pain in adults with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:297.
9. Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23:1966-1971.
10. Kim M, Rubab A, Chan WCW, Chan D. Osteoarthritis year in review: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;5:S1063-4584:00725-2.
11. Lories R, Neerinckx B, Kloppenburg M. Osteoarthritis: pathogenesis and clinical feauture. In Bijlsma JW, Hachulla E (eds). EULAR Textbook on Rheumatic Diseases, BMJ Publishing Group, 2015.
12. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2619.

13. Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, et al. Osteoarthritis: new insight on its pathophysiology. *J Clin Med.* 2022;11:6013.

14. van den Bosch MHJ. Osteoarthritisyear in review 2020: biology. *Osteoarthritis Cartilage* 2021;29:143-150.

15. van den Bosch MHJ. Inflammation in osteoarthritis: is it time to dampen the alarm (in) in this debilitating disease? *Clin Exp Immunol.* 2019;195:153-166.

16. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86:725-730.

17. Leopold W. (ed). Osteoarthritis: Symptoms, Diagnosis and Treatment. Foster Academics, 2019.

18. Sen R, Hurley JA. Osteoarthritis. *StatPearls* [Internet], 2023.

19. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1484-1494.

20. Braun HJ, Gold GE. Diagnosis of osteoarthritis: imaging. *Bone.* 2012;51:278-288.

21. Demehri S, Kasaeian A, Roemer FW, Guermazi A. Osteoarthritis year in review 2022: imaging. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023:S1063-4584:00726-4.

22. Fodor D (Ed). Aplicații ale ecografiei musculoscheletale în reumatologie. Ed. Medicală 2013.

23. Fodor D (Ed). Ecografia musculoscheletală,vol. 2. Aplicații clinice ale ecografiei musculoscheletale. Ed. Librex, București, 2017.

24. Möller I, Janta I, Backhaus M, et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1974-1979.

25. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485-2487.

26. Metcalfe D, Perry DC, Claireaux Ha, et al. Does this patient have hiposteoarthritis? The rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2019;322:2323–2333.

27. Altman RD.Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1991;27:10-12.

28. Felson D, Neogi T. A clinician's perspective on the role of imaging in knee osteoarthritis in clinical practice. *Skeletal Radiol.* 2023.

29. Sen R, Hurley JA. Knee osteoarthritis. *StatPearls* [Internet], 2022.

30. Kellgren JH, Lawrence JS. Osteo-arthrosis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis.* 1958;17:388-397.

31. Lindsey T, Dydyk AM. Spinal osteoarthritis. *StatPearls* [Internet], 2023.

32. Bannuru RR,Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27:1578-1589.

33. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. London: *National Institute for Healthand Care Excellence (NICE)*; 2022.

34. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al.2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:16-24.

35. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, andKnee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72:149-162.

36. Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1299-1305.

37. Overton C, Nelson AE, Neogi T. Osteoarthritis treatment guidelines from six professional societies: similarities and differences. *Rheum Dis Clin North Am.* 2022;48:637-657.

Capitolul 60
Colagenozele (lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, dermato-polimiozita, boala mixtă de țesut conjunctiv)

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Violeta Claudia Bojincă

Lupusul eritematos sistemic (LES) reprezintă prototipul bolilor autoimune. Se caracterizează prin producerea de autoanticorpi din cauza pierderii toleranței la self și apariția inflamației cronice într-o multitudine de organe și sisteme. Autoanticorpii vizează diverse ținte celulare, caracteristici fiind cei antinucleari, prezenți la peste 95% dintre pacienți[1].

Epidemiologie

LES poate apărea la orice vârstă, dar se consideră că vârful de incidență este în perioada fertilă a femeilor (în 65% din cazuri la vârste cuprinse între 16 și 55 de ani)[1,2]. La copii și adolescenți s-au semnalat cazuri mai active de boală, în special de afectare renală[1]. Bărbații cu LES au o vârstă mai înaintată la momentul diagnosticării și mortalitate mai mare decât femeile[2].

Rata de incidență estimată în Europa, America de Nord, America de Sud este de 1-23 la 100 000/an. Prevalența în Europa este de 20-50/100 000, iar în SUA de 150/100 000. Afro-americanii și hispanicii sunt afectați mai frecvent decât caucazienii[2].

Actualmente se consideră că prevalența LES este de 6-10 ori mai mare la femei decât la bărbați[1,2,3].

Etiopatogenie

Etiologia LES nu este pe deplin cunoscută. Se consideră că este rezultatul combinației complexe de factori genetici, hormonali, imunitari și de mediu care determină, în cele din urmă, pierderea toleranței imune și apariția unui răspuns imun anormal împotriva antigenelor nucleare și altor autoantigene[1,2].

Factorii genetici

Anumite gene sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta boala. Se consideră că rata concordanței bolii este de 24-69% în cazul gemenilor monozigoți și că 5-15% dintre pacienți au rude de gradul I sau II cu LES[3,4].

Studiile de asociere genomică au identificat gene implicate în reglarea răspunsului imun și a inflamației, repararea ADN, aderența celulelor inflamatoare la endoteliu, răspunsul tisular la lezare[2]. În majoritatea situațiilor este vorba de afectare poligenică.

- Genele complexului major de histocompatibilitate – HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DQ2, HLA-DQ6 se pot asocia cu LES[3,4].
- Genele care codează sinteza unor fracțiuni ale complementului – deficiențele moștenite ale C1q, C2, C4 se pot asocia cu un risc crescut de LES[3,4].
- Genele asociate căilor de semnalizare TLR (*Toll-like receptors*) și interferonului tip I (IFN) (producția crescută de IFN tip I alfa)[1,2,4].
- Genele implicate în clearance-ul complexelor imune (receptorii de Fcγ RIIA, RIIIA) – legarea mai slabă a imunoglobulinelor, cu eliminarea mai dificilă a complexelor imune[3].
- Genele implicate în procesul de apoptoză. În LES, apoptoza spontană este accelerată și generează un exces de antigene cu activitate de adjuvant, iar materialul apoptotic este îndepărtat deficitar[2,3]. Efectele epigenetice ar putea contribui la dezvoltarea LES, de exemplu metilarea ADN sau modificările posttranslaționale ale histonelor[2].

Factorii hormonali

Au fost studiați ținând cont de afectarea majoritară a femeilor în LES. S-au identificat niveluri crescute de estrogeni și prolactină la femeile cu LES, nivelul prolactinei fiind asociat cu boala activă. Nivelul androgenilor (testosteron și dihidroepiandrosteron sulfat) a fost semnificativ scăzut. În *Nurses' Health Study*, folosirea contraceptivelor orale și terapia hormonală post-menopauză au fost asociate cu risc crescut de LES, iar endometrioza confirmată laparoscopic a fost asociată cu dublarea riscului de LES[5,6].

Factorii de mediu

1. *Radiațiile ultraviolete (UV)* pot determina puseuri de boală (rash fotosensibil, febră), posibil prin apoptoza cheratinocitelor și modificări structurale ale ADN dermic (hipometilarea ADN din limfocitele T, cu apariția de limfocite autoreactive)[3].

La pacienții cu LES s-au identificat valori scăzute ale vitaminei D, posibil legat de activitatea bolii, dar și de indicația ca acești pacienți să evite expunerea la soare.

2. Expunerea la *pulberi de dioxid de siliciu* (adjuvant care determină producerea de interleukină 1 și TNF-α – factorul de necroză tumorală α), *tricloretilenă, compuși organo-clorurați, pesticide* a fost asociată cu un risc crescut de boli de țesut conjunctiv și simptome de LES[1].

3. Utilizarea anumitor *medicamente* poate determina lupus medicamentos (DIL – *drug induced lupus*) sau doar producția de anticorpi, fără semne de boală. Predispoziția genetică acționează mai ales în cazul medicamentelor metabolizate prin acetilare (*hidralazină, procainamidă*), boala apărând mai ales la acetilatorii lenți. Alte medicamente implicate sunt *izoniazida, alfa-metildopa, D-penicilamina, minociclina, anticorpii anti-TNF-α*[3].

Analiza infecțiilor și a imunizărilor a evidențiat rate de seropozitivitate pentru virusul Epstein-Barr mai mari la pacienții cu LES față de restul persoanelor, posibilele mecanisme implicând mimetismul molecular între virus și antigenele din LES[1].

Fumatul și consumul de alcool. La fumători s-a raportat creșterea riscului de LES (activitatea bolii, leziuni cutanate, rash activ, progresie spre afectare cronică) sau doar a prezenței anticorpilor anti-ADN dublu catenar. O relație inversă s-a constatat în cazul consumului moderat de alcool, mai ales de vin[1].

Stresorii psihosociali au fost implicați în patogenia LES. A fost dovedită legătura semnificativă între depresie, sindromul de stres posttraumatic, experiențele negative în copilărie și apariția LES[1].

Patogenie și fiziopatologie

Se produce inițial o activare a răspunsului imun înnăscut, posibil prin expunerea la agenți infecțioși, dar și pe calea apoptozei excesive. Ulterior, este activată imunitatea adaptativă, cu producere de autoanticorpi. Antigenele nucleare și detritusurile celulare rezultate din apoptoza celulelor vor determina creșterea producției de interferon alfa (IFN-α)[3].

Implicarea imunității înnăscute

- Receptorii *toll-like* (TLR) 3, 7, 8, 9 endozomali recunosc acizii nucleici și activează celulele dendritice, macrofagele, limfocitele autoreactive, amplifică prezentarea antigenelor de către limfocitele B[3].
- Celulele dendritice au două subtipuri: plasmocitoide (produc IFN-α sub acțiunea factorilor exogeni și autoantigenelor) și mieloide (implicate în prezentarea antigenelor)[2,3].
- IFN-α este o citokină cu efect biologic asupra celulelor dendritice, limfocitelor B și T, celulelor endoteliale, neuronale, renale. O serie de gene codează proteine care sunt asociate cu creșterea IFN-α plasmatic (semnătura interferonului)[2,3]. Alterarea căii interferonului este întâlnită devreme în LES[7]. Activarea căii IFN tipI poate fi determinată de stimuli endogeni (complexe imune care conțin acizi nucleici, acizi nucleici oxidați generați de *neutrophil extracellular traps* (NETs), radiațiile UV[7]. Rezultatul poate fi reprezentat de modificarea funcției celulelor prezentatoare de antigen, alterarea toleranței limfocitelor B, modularea proliferării limfocitelor T etc.[7]
- Sistemul complementului facilitează în mod normal clearance-ul materialului apoptotic.
- Neutrofilele (*low-density granulocytes* – LDG) și NET-oza. În LES există un subset de neutrofile proinflamatorii care determină leziuni vasculare și produc citokine proinflamatorii, inclusiv IFN-α. NET-oza este o formă de moarte celulară programată, în care neutrofilele formează o rețea de cromatină legată de peptide granulare din neutrofile.
- NETs (*Neutrophil extracellular traps*)[7]. Aceste structuri au rolul de a capta și inactiva componente bacteriene. Moleculele eliberate în timpul formării NET pot deveni autoantigene[2,3,7]. ADN genomic și mitocondrial se oxidează în timpul generării NET, cu creșterea suplimentară a răspunsului de IFN tip I[7]. Rețeaua NET activează inflamazomul, induce afectare vasculară și posibil tromboză. Nivelul neutrofilelor LDG a fost corelat cu placa de ateroscleroză coronariană și inflamația arterială la pacienții cu LES[8,9].
- Celulele endoteliale pot contribui la creșterea producției de IFN-α[2].

Implicarea imunității adaptative

- Limfocitele B sunt hiperactive prin stimulare policlonală și specifică antigenului, prin exces de IFN-α, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, BAFF (*B-cell activating factor*), BLyS (*B lymphocyte stimulator*) și APRIL (*A proliferation-induction ligand*)[3,7].
- Limfocitele T au importante modificări funcționale. Există o modificare a raportului limfocite T helper CD4/limfocite T supresoare CD8, cu dominanța celor helper, care vor stimula limfocitele B în producerea de anticorpi. S-a descris și un exces de molecule costimulatoare CD 40, cu rol în activarea limfocitelor B[3]. Citokinele și chemokinele produse de limfocitele B și T contribuie la distrugerile tisulare[2,3].
- Antigenele implicate în apariția autoanticorpilor pot fi autoantigene, self sau non-self. Autoantigenele pot fi componente din membrana celulară (de exemplu, fosfolipide), antigene de suprafață, structuri din

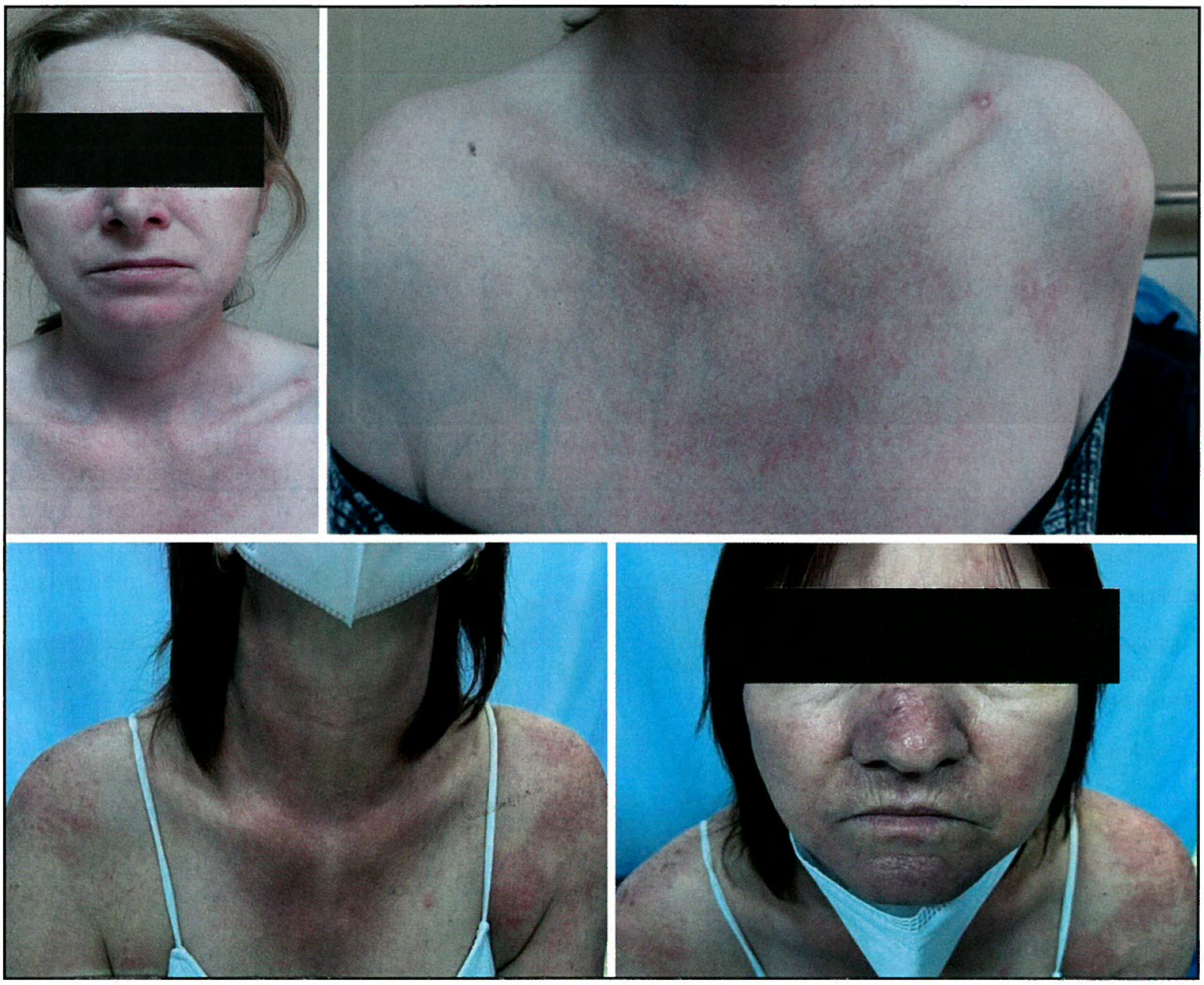


FIGURA 1. Eritem la nivelul feței și decolteului

nucleu și citoplasmă. Antigenele nucleare pot fi asociate cromatinei (ADN dublu catenar, histone) sau ribonucleoproteine (U1-RNP, Sm, Ro)[3]. Antigenele non-self (componente bacteriene, virale) pot avea secvențe comune cu antigene nucleare[3].

- Reacțiile imune întâlnite în LES sunt reacția de tip II (citotoxică) și reacția de tip III (prin complexe imune)[10].
  - În reacția de tip II, antigenul face parte din structura membranei celulare sau este situat pe suprafața ei. Legătura antigen-anticorp fixează complementul, cu distrugerea ulterioară a celulei. Autoanticorpii care leagă antigenul Rh de pe suprafața hematiilor pot fi implicați în apariția anemiei hemolitice autoimune. Hematiile acoperite cu anticorpi sunt recunoscute de macrofage datorită receptorilor Fcγ sau receptorilor pentru complement. Anticorpii antitrombocitari îndreptați împotriva glicoproteinei IIb/IIIa (CD41/CD61) pot determina purpura trombocitopenică idiopatică[10].
  - Reacția de tip III este cea mai implicată în patogenia LES. În această reacție, autoanticorpii se unesc cu antigenele și formează complexe imune în circulație sau local, *in situ*. În LES, epurarea complexelor imune se face cu dificultate, cu persistența lor încirculație și posibila depunere tisulară[3,10,11].

Proprietățile antigenelor și anticorpilor influențează formarea și eliminarea complexelor imune. Persistența resturilor apoptotice duce la formarea complexelor imune.

Sistemul fagocitelor mononucleare elimină în mod normal complexele imune, dar dacă antigenele și anticorpii persistă o perioadă mai îndelungată și se asociază defecte în eliminarea complexelor imune (inclusiv defecte la nivelul sistemului complementului sau al receptorilor FcγR), acestea se pot depune în țesuturi[11].

Tabloul clinic

Manifestările clinice polimorfe, datorită multitudinii de organe posibil afectate.

Semnele generale sunt reprezentate de febră, anorexie, scădere ponderală, astenie.

Afectarea cutaneo-mucoasă este prezentă la aproape toți pacienții și poate apărea sub forma leziunilor specifice sau nespecifice.

Leziunile acute se pot prezenta cu rash malar sub forma clasică de fluture (vespertilio), pe eminențele

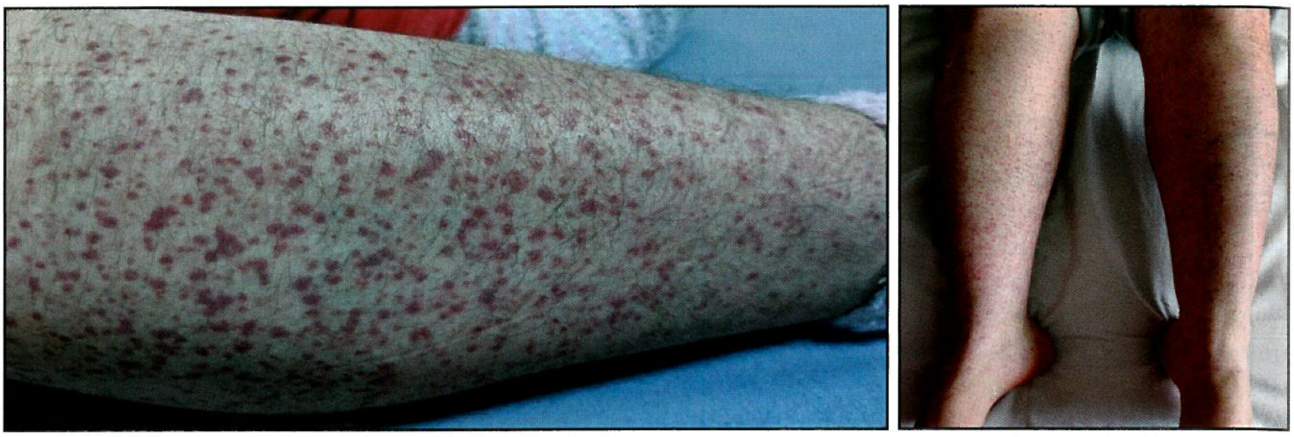


FIGURA 2. Leziuni purpurice la un pacient cu LES.

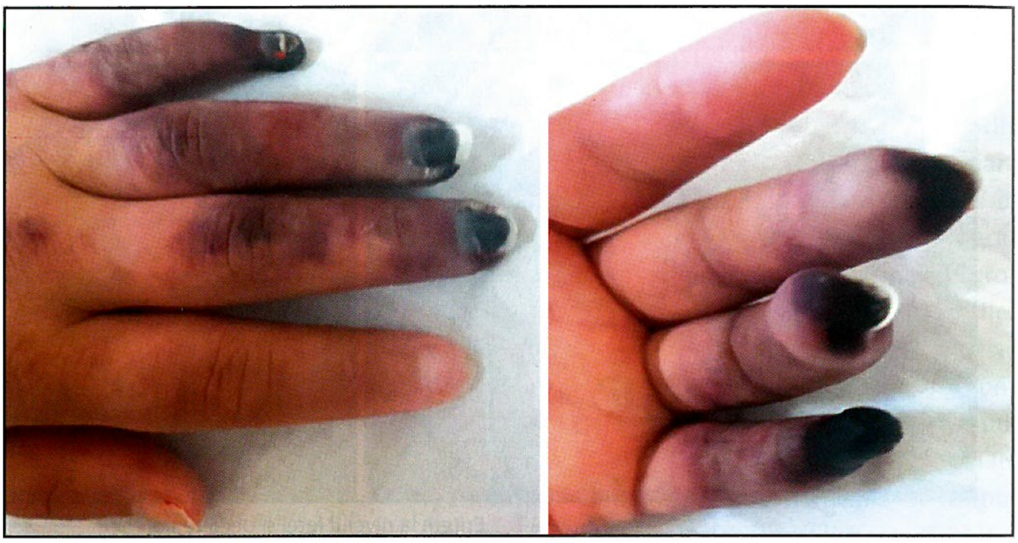


FIGURA 3. Ulcerații digitale prin vasculită în contextul unui sindrom antifosfolipidic secundar în LES.

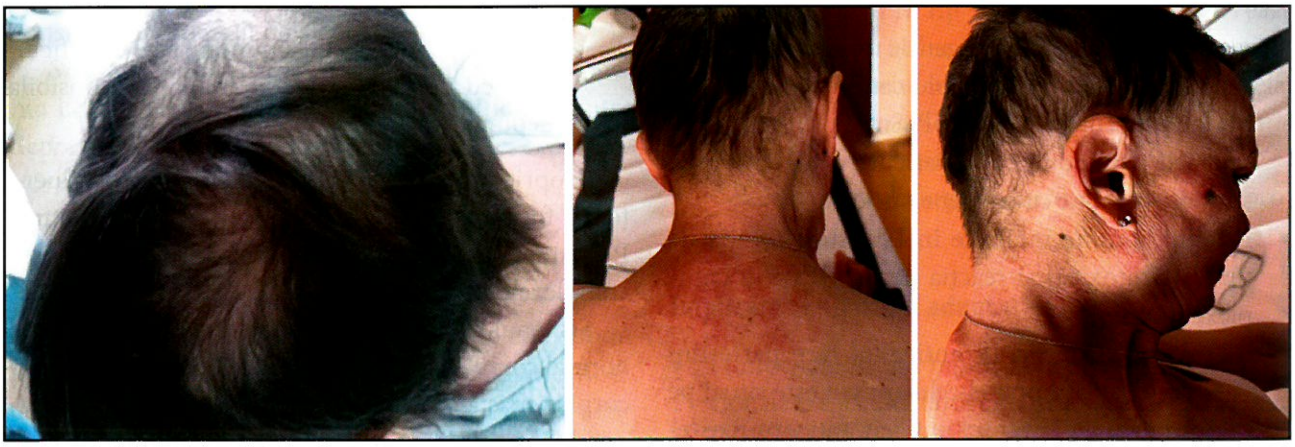


FIGURA 4. Alopecie și erupție cutanată la o pacientă cu LES.

malare și piramida nazală, cu respectarea șanțului nazo-labial. Leziunile sunt eritematoase, denivelate, pruriginoase, uneori dureroase, fotosensibile. Leziunile pot apărea și pe alte regiuni expuse la soare (decolteu, frunte, bărbie) (Fig. 1)[2,3,12].

Leziunile subacute sunt de obicei fotosensibile și apar sub forma unor papule eritematoase cu mici scuame, care pot căpăta aspect psoriaziform sau anular (Fig. 2). Mai rar poate apărea sindromul Rowell, în care leziunile pot avea aspect de eritem multiform[2,3,12].

Leziunile cronice (discoide) se prezintă sub formă de plăci eritematoase cu scuame aderente, dispuse pe scalp, față, urechi, brațe, mai rar pe torace. Lasă cicatrice, atrofie, teleangiectazii, modificări de pigmentare. Poate exista doar afectare cutanată[2,3,12].

Alte tipuri de leziuni specifice sunt reprezentate de *lupus tumidus* (plăci fotosensibile roz, indurate, cu vindecare lentă) și *lupus profundus* (noduli subcutanați dureroși, determinați de paniculită, și infiltrate perivasculare, *chilblains lupus*)[2,3,12].

Leziunile nespecifice pot fi reprezentate de vasculită leucocitoclastică (Fig. 3), purpură palpabilă, vasculită urticariană, *livedo reticularis*, epidermoliză buloasă etc.

TABELUL 1. Clasificarea abreviată a nefritei lupice (Societatea Internațională de Nefrologie/Societatea de Patologie Renală ISN/RPS 2003)[13]

Clasa I. Nefrita lupică cu leziuni mezangiale minime
Clasa II. Nefrita lupică mezangio-proliferativă
Clasa III. Nefrita lupică focală
Clasa IV. Nefrita lupică segmentară difuză (IV-S) sau globală (IV-G)
Clasa V. Nefrita lupică membranoasă
Clasa VI. Nefrita lupică sclerozantă avansată

Alopecia poate afecta scalpul, genele, sprâncenele, pilozitatea corporală (Fig. 4). Părul lupic este friabil și se rupe cu ușurință. Alopecia poate fi reversibilă, dacă se asociază cu leziuni acute/subacute, și ireversibilă, cicatricială, dacă se însoțește de leziuni discoide[2,3].

Leziunile mucoasese pot întâlni sub forma ulcerațiilor (de obicei nedureroase) și a peteșiilor la nivelul septului nazal și palatului dur și moale[2,3,12].

Afectarea musculo-scheletală poate fi de tip artralgii/artrite, mialgii, afectare osoasă.

Afectarea articulară este frecventă, semnalată la debutul bolii, de obicei simetrică. Sunt afectate articulațiile mici ale mâinilor (radio-cubito-carpiene, metacarpo-falangiene, interfalangiene proximale) și genunchii. Pacientul prezintă dureri și redoare matinală. Artritele sunt de regulă reversibile și fără deformări[2,3]. Se poate întâlni o afectare articulară cu deformări reversibile, determinate de leziunile capsulo-ligamentare (artropatie Jaccoud)[12]. Un număr mic de pacienți au sinovită importantă, asemănătoare celei din artrita reumatoidă („rhupus"). Mai pot fi întâlnite tenosinovite, rupturi tendinoase, noduli subcutanați situați de-a lungul tendoanelor flexorilor mâinilor[2,3,12].

Afectarea musculară poate să apară în orice moment al bolii și este generată de inflamație sau medicația utilizată[12].

Afectarea osoasă, mai rară, poate afecta capul femural, humeral sau genunchii. Ischemia osoasă poate fi determinată de corticoterapie, vasculită, embolii grăsoase, sindrom antifosfolipidic, fenomen Raynaud. Este o cauză importantă de dizabilitate[2].

Osteoporoza este întâlnită în LES mai ales din cauza corticoterapiei, deficitului de vitamina D, statusului inflamator, bolii cronice de rinichi[3].

Afectarea renală este o importantă cauză de morbiditate la pacienții cu LES. Apare la 40-70% dintre pacienți și este determinată de formarea sau depunerea complexelor imune la nivel renal. Tipul histologic de afectare determină manifestările clinice. Examenul de urină este o modalitate foarte utilă de diagnosticare și monitorizare a afectării renale. Elementul dominant este proteinuria. Hematuria indică afectare inflamatorie glomerulară și tubulo-interstițială. Hematiile pot fi fragmentate și dismorfice. Sedimentul urinar

TABELUL 2. Clasificarea nefritei lupice (Societatea Internațională de Nefrologie/Societatea de Patologie Renală ISN/RPS 2003)[13]

I. Minimă mezangială ***Histologic*** *Glomeruli normali la MO* *Depozite imune în mezangiu, fără hipercelularitate la ME* ***Clinic*** fără modificări ***Prognostic*** foarte bun
II. Proliferativă mezangială ***Histologic*** *Hipercelularitate sau expansiunea matricei la MO* *Depozite imune mezangiale (pot fi identificate câteva depozite subepiteliale sau subendoteliale la IF sau ME, dar nu la MO* Clasa II A fără anomalii Clasa II B proteinurie <1g și/sau hematurie, rareori HTA, scăderea C3, titru crescut de Ac anti-ADNdc. Prognostic bun
III. Proliferativă focală ***Histologic*** *< 50% din glomeruli* *Glomerulonefrită lupică focală, segmentară sau globală, activă sau inactivă, endocapilară sau extracapilară* *Depozite focale subendoteliale cu sau fără alterare mezangială* Clasa III(A): leziuni active – nefrită lupică focală proliferativă Clasa III(A/C): leziuni active și cronice (nefrită lupică focală proliferativă și sclerozantă) Clasa III(C): leziuni cronice inactive cu cicatrice glomerulare (nefrită lupică focală sclerozantă) Proteinurie < 2 g/zi, hematurie. Rar HTA, scăderea C3, titru crescut de Ac anti-ADNdc. Prognostic moderat
IV. Proliferativă difuză ***Histologic*** *≥50% din glomeruli afectați, segmentară sau globală, activă sau inactivă, cu sau fără alterări mezangiale. Segmentară este definită leziunea glomerulară care implică mai puțin de 50% din ansele glomerulare, iar globală, leziunea ce implică mai mult de 50% din ansele glomerulare.* *Depozite imune subendoteliale* *Proliferări celulare cu formare de semiluni* Clasa IV-S (A): leziuni active: nefrită lupică proliferativă difuză segmentară Clasa IV-G (A): leziuni active: nefrită lupică proliferativă difuză globală Clasa IV-S (A/C) leziuni active și cronice; nefrită lupică difuză segmentară, proliferativă și sclerozantă Clasa IV-G (A/C): leziuni active și cronice: nefrită lupică difuză proliferativă globală și sclerozantă Proteinurie 1-20 g/zi, hematurie cu cilindri hematici, insuficiență renală, frecvent HTA, scăderea C3, titru crescut de Ac anti-ADNdc la toți pacienții Prognostic prost, poate fi ameliorat prin tratament agresiv
V. Membranoasă ***Histologic*** *Depozite imune granulare subepiteliale globale sau segmentare ori sechelele lor evidențiate la MO, ME sau IF, cu sau fără alterări mezangiale* *Poate apărea în combinație cu clasa III sau IV* *Poate asocia leziuni sclerozante avansate.* Proteinurie nefrotică (3,5-20 g/24 ore, clearance-ul de creatinină normal, HTA tardivă, C3 și Ac anti-ADNdc valori normale, prezenți Ac anti-Sm Prognostic moderat, reducerea proteinuriei poate dura mult
VI. Sclerozantă ***Histologic*** *Scleroză glomerulară focală segmentară și globală* *Semiluni fibroase și scleroză vasculară* *≥90% din glomeruli cu leziuni cronice (scleroză), fără activitate reziduală* Insuficiență renală severă Prognostic prost

MO, microscopie optică; ME, microscopie electronică; IF, imunofluorescență; HTA, hipertensiune arterială; Ac, anticorpi; ADNdc – acid dezoxiribonucleic dublu catenar.

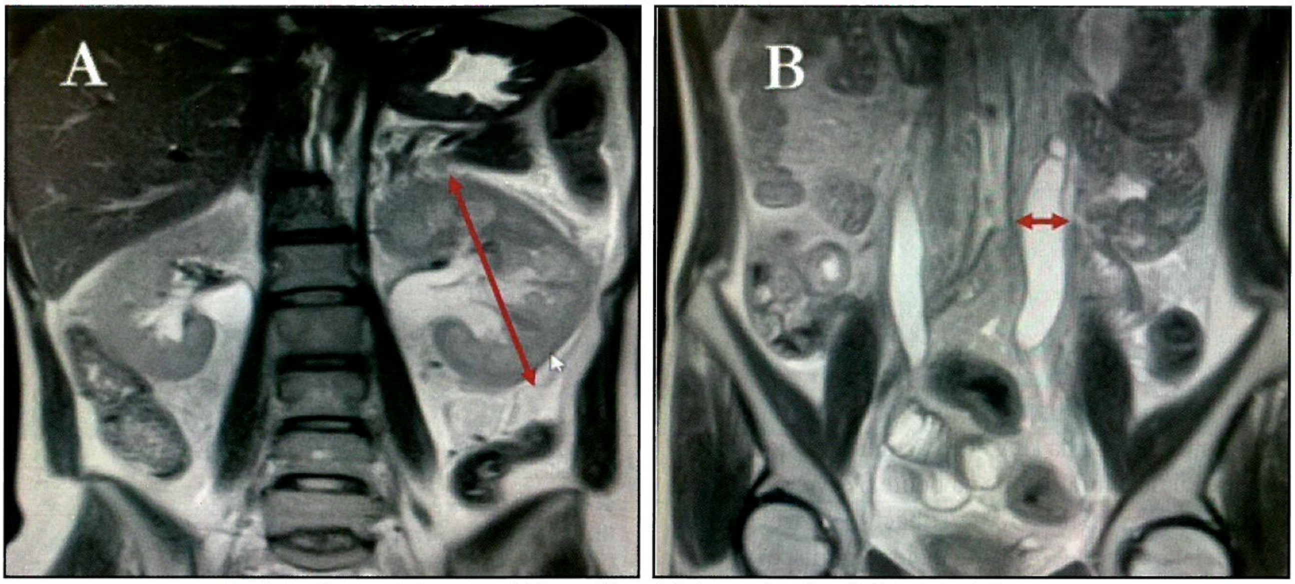


FIGURA 5. Uretero-hidronefroză bilaterală grad III la o pacientă cu LES și cistită inflamatorie

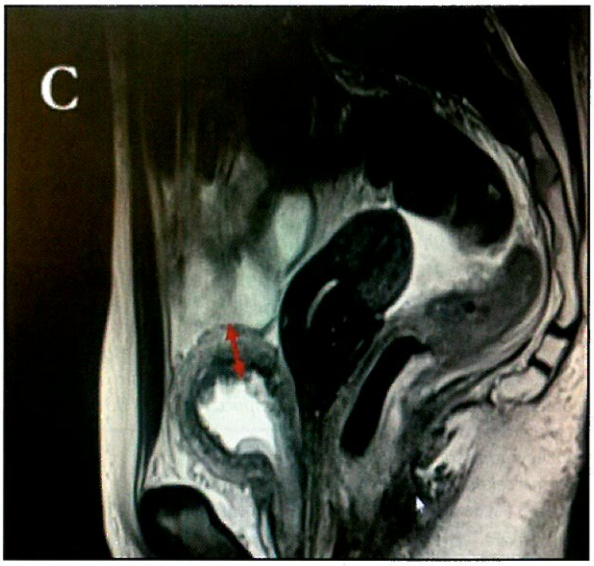


FIGURA 6. Vezica urinară cu pereți îngroșați și capacitate redusă la o pacientă cu cistită inflamatorie aseptică

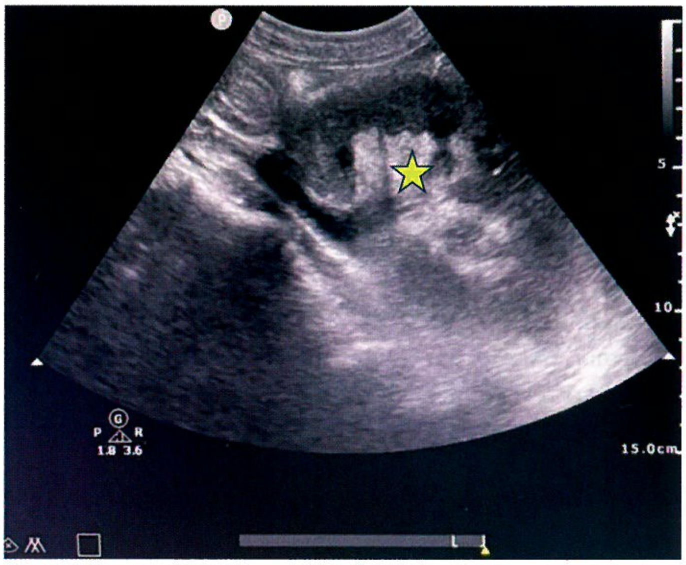


FIGURA 7. Stent ureteral la o pacientă cu uretero-hidronefroză prin cistită inflamatorie aseptică (aspect ecografic)

„telescopat" conține toate tipurile de celule și cilindri, semnificând afectare glomerulară și interstițială asociată unor leziuni cronice. Clasificarea nefritei lupice este redată în Tabelele 1 și 2.

Trebuie luată în considerare și posibilitatea infecțiilor urinare la un pacient cu piurie și eventual febril[2,3].

Alte afectări ale tractului urinar. Se pot întâlni nefropatie tubulo-interstițială, microangiopatie trombotică, arterioloscleroză, amiloidoză[12].

A mai fost descrisă cistita inflamatorie aseptică, dificil de diagnosticat. Cistita lupică are o prevalență relativ scăzută, apare majoritar la femei, dar ignorarea diagnosticului poate duce la complicații obstructive devastatoare, cu afectare renală ireversibilă. Nu există ghiduri de tratament, dar rezultate bune s-au obținut cu puls-terapie cu ciclofosfamidă și metilprednisolon (vasculită prin complexe immune).

Volumul vezicii este redus, iar pereții mult îngroșați, cu posibilă uretero-hidronefroză (Fig. 5, 6, 7)[14].

Afectarea pleuro-pulmonară. Cea mai comună este *afectarea pleurală*, manifestată prin durere de tip pleuritic, iar clinic prin frecătură pleurală. Poate apărea la 30-60% dintre pacienți[12] (la autopsii s-au decelat leziuni pleurale la 93% dintre pacienți). Revărsatul pleural, de obicei bilateral, în cantitate mică, apare la 50% dintre pacienți[15,16]. Se asociază frecvent cu pericardita, mai rar cu peritonita[12].

Afectarea pulmonară cea mai frecventă la un pacient cu LES este cea infecțioasă (infecții virale, TB, infecții fungice, infecții oportuniste – *Pneumocystis carinii*)[3,12].

Pneumonita lupică este relativ rară (1-4%). Forma acută trebuie diferențiată de afectarea infecțioasă. Poate produce febră, tuse, dispnee, durere de tip pleuritic, chiar hemoptizie, de obicei în contextual afectării sistemice[3,12]. Histopatologic se poate evidenția necroză alveolară, edem, hemoragie, infiltrat inflamator, membrane hialine. În capilare pot fi identificate trombusuri de fibrină și infiltrate cu neutrofile. Aspectul radiologic poate fi de „sticlă mată". Pentru

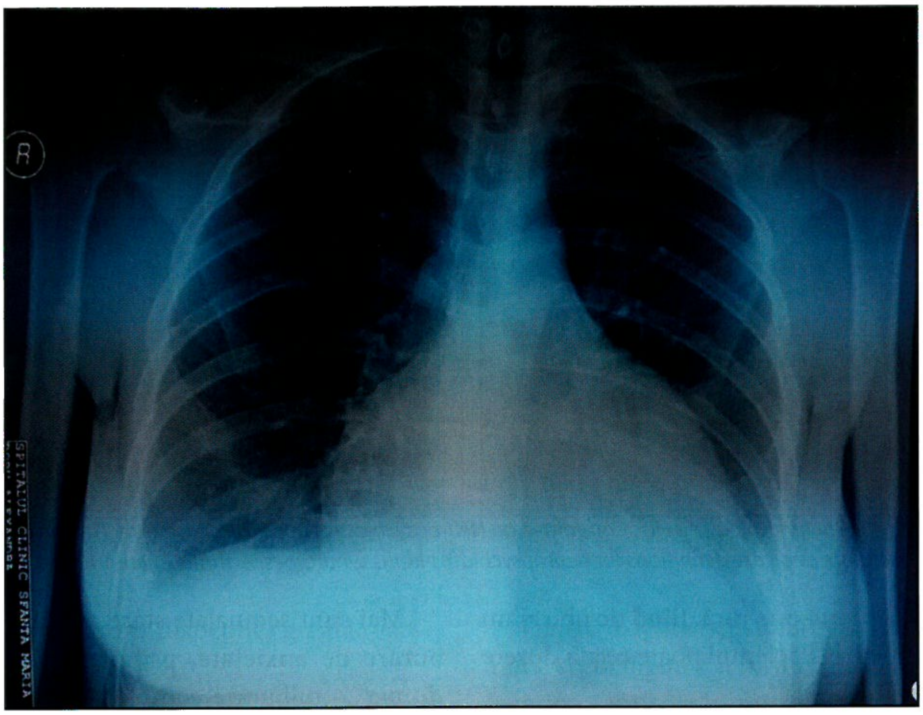


FIGURA 8. Tamponadă pericardică la o pacientă cu LES

clarificarea diagnosticului poate fi necesar lavajul bronhoalveolar [12].

Se mai poate întâlni *afectarea pulmonară interstițială* (15% dintre pacienți), inițial asimptomatică, dar ulterior cu dispnee la efort instalată insidios, tuse seacă, fatigabilitate, prezența ralurilor bazale[12]. Examenul radiologic evidențiază infiltrate pulmonare uni- sau bilateral. Pneumonia interstițială nespecifică (PINS) este aspectul cel mai frecvent întâlnit, dar poate apărea și afectarea de tip pneumonie interstițială uzuală (PIU)[12,17]. Afectarea pulmonară interstițială apare mai frecvent la bărbații cu peste 10 ani de boală, cu istoric de pneumonită lupică, fenomen Raynaud, prezența anticorpilor anti-U1-RNP, modificări la capilaroscopie, sclerodactilie[12].

Hemoragia alveolară difuză este rară (descrisă la sub 5% dintre pacienți), dar cu mortalitate de 30-70%[12]. Este descrisă triada hemoptizie, anemie instalată acut și infiltrate alveolare difuze. Factorii de risc asociați sunt considerați nefrita lupică activă, anticorpii antifosfolipidici, nivelul scăzut al complementului seric[12,18]. Pentru confirmarea diagnosticului și excluderea infecțiilor este utilă bronhoscopia.

Hipertensiunea pulmonară este rară (4%), dar cu impact asupra duratei de viață[12]. Poate fi cauzată de boala în sine sau de emboliile pulmonare, sindromul antifosfolipidic, sarcină, afectarea valvelor cardiace, boala pulmonară interstițială. Clinic se instalează treptat dispnee de efort, astenie, fatigabilitate, tuse neproductivă. Insuficiența cardiacă se poate instala în timp. Ecocardiografia bidimensională este o metodă de screening foarte utilă, cu completarea investigațiilor cu probe funcționale respiratorii (aspect restrictiv), determinarea difuziunii CO prin membrana alveolo-capilară și confirmare prin cateterism cardiac[12].

O afectare rară (1-6%) este *shrinking lung syndrome*, caracterizat de dispnee progresivă și volume pulmonare mici, iar radiologic de diafragmul sus situat. Poate fi secundară afectării mușchilor respiratori și disfuncției diafragmatice[2,12,19].

Embolia pulmonară este mai frecventă la pacienții cu LES decât în populația generală. Dintre pacienții cu LES care au anticorpi antifosfolipidici și anticoagulant lupic, 1/3 pot suferi un episod tromboembolic[20,21].

Altă modalitate rară de afectare este BOOP (*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*)[2].

Afectarea cardiovasculară. *Pericardita*, considerată cea ma frecventă afectare cardiacă, poate apărea la 15-25% dintre pacienți, asociată sau nu cu pleurezie ori ascită. Poate fi asimptomatică sau se poate manifesta cu durere precordială și frecătură pericardică. De regulă este în cantitate mică, transsudat sau exsudat, rareori determinând tamponadă[12,22-24].

Miocardita, rară, asociată cu forme active de boală, poate determina febră, dispnee, tahicardie sau alte tulburări de ritm, uneori decompensare cardiacă[12]. Diagnosticul este susținut de modificările electrocardiografice și ecocardiografice. Foarte utile, deși mai puțin folosite, sunt examenele IRM cardiac și PET-CT.

Afectarea valvulară mitrală și cea aortică pot apărea în contextul endocarditei Libman-Sacks[12,25]. Valvulita vindecată determină îngroșări valvulare, vegetații (endocardită verucoasă) cu posibile grefe bacteriene, regurgitări și/sau stenoze valvulare. Pacienții prezintă frecvent sindrom antifosfolipidic.

TABELUL 3. Afectarea neurologică și psihiatrică (NPSLE – *neuropsychiatric SLE*)

Sistemul nervos central	Sistemul nervos periferic
Meningită aseptică Sindroame demielinizante Convulsii Tulburări de dispoziție Psihoze Tulburări de anxietate Mielopatie Boală cerebrovasculară Cefalee (inclusiv migrenă și hipertensiune intracraniană benignă) Stări confuzionale acute Disfuncție cognitivă Tulburări de mișcare (coree)	Neuropatie craniană Polineuropatie Mononeuropatie mică/multiplex Sindromul Guillain-Barré Miastenia gravis Plexopatie Disfuncție autonomă

După *American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999;42:599–608*[12,31]

Vasculita coronariană este rară, fiind de obicei un diagnostic de excludere. Pacientul poate relata durere anginoasă tipică sau atipică[12].

Sindromul antifosfolipidic poate determina episoade de tromboze arteriale și venoase.

Pacienții cu LES au mortalitate și morbiditate crescute și din cauza aterosclerozei accelerate, neexplicate doar de factorii de risc tradiționali. Se consideră că riscul de boală cardiovasculară la pacienții cu LES este de peste două ori mai mare decât la populația generală[12,26].

Intevin și inflamația sistemică, scorul SLEDAI crescut, durata bolii, afectarea neurologică și psihiatrică – creșterea de 4 ori a evenimentelor cardiovasculare, disfuncția endotelială, hiperlipidemia sindromului nefrotic, prezența complexelor imune, activarea sistemului complementului, Ac antifosfolipidici, Ac antiendoteliali, corticoterapia etc[12,27-29]. Hidroxiclorochina are un efect benefic în reducerea evenimentelor cardiovasculare și creșterea supraviețuirii[12,30].

Afectarea neurologică și psihiatrică în LES este prezentată în Tabelul 3.

Afectarea neuropsihiatrică este determinată de microvasculopatie, autoanticorpi [Ac anti-proteina P ribozomală, asociați cu depresia și psihoza, anticorpii antifosfolipidici, autoanticorpi îndreptați împotriva antigenelor neuronale, cum este cel anti-receptorul de N-metil-d-aspartat (NMDA) glutamat (anti-NR2)], citokine inflamatorii.

Afectarea sistemului nervos central. Cefaleea (inclusiv migrena și sindromul de hipertensiune intracraniană benignă) este extrem de intensă, nu răspunde la analgezicele obișnuite, este posibil asociată cu semne de afectare meningiană sau de focar, cu alterarea statusului mintal[12,32].

Mai pot apărea convulsii generalizate sau localizate (asociate cu Ac antifosfolipidici), mai rar coree, mielopatie transversă, demielinizări, meningită aseptică[12,33].

Mai sunt semnalate stare confuzională acută, tulburare de anxietate, psihoze, „*organic brain syndrome*" – tulburare complexă a funcțiilor cognitive, conștienței, dispoziției, comportamentului în absența medicației, a infecțiilor, a cauzelor metabolice[2,3,12].

Vasculita și sindromul de vasoconstricție cerebrală reversibilă (RCVS – *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*) apar în LES activ, cu anticorpi anti-proteina P ribozomală, și pot asocia cefalee, convulsii, disfuncție cognitivă, demielinizări[12,34].

PRES (*posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*) este caracterizat de debut brusc, convulsii, hipertensiune arterială, tulburări vizuale – orbire, modificări ale statusului mintal. Pe examenul IRM apar modificări specifice. Poate fi rezultatul disfuncției endoteliale sau folosirii medicației citotoxice[12,35,36].

Afectarea sistemului nervos periferic. Au fost descrise poliradiculonevrita inflamatorie acută tip Guillain-Barré, mononevrita multiplex etc[12].

În producerea afectărilor neuropsihiatrice a fost implicată vasculita, dar și prezența anticorpilor antineuronali, antifosfolipidici, ateroscleroza accelerată[12,37]. Anticorpii anti-proteină P ribozomală au fost asociați cu afectarea psihiatrică. Examenul IRM cu substanță de contrast este foarte util în decelarea modificărilor cerebrale. Dacă se efectuează analiza lichidului cefalorahidian, se poate constata proteinorahie crescută, celularitate crescută, scăderea componentei C3 a sistemului complementului, prezența de complexe imune[12].

Afectarea oftalmologică. Pot apărea cheratoconjunctivită *sicca*, vasculită retiniană, hemoragii retiniene, corpi citoizi (exsudate în jurul capilarelor retiniene), nevrită optică[2,3,12].

Afectarea gastrointestinală. Apare la 25-40% dintre pacienți și este determinată fie de boală, fie de efectele adverse ale medicației. Poate apărea la orice nivel al tubului digestiv, în orice moment al bolii. Au fost

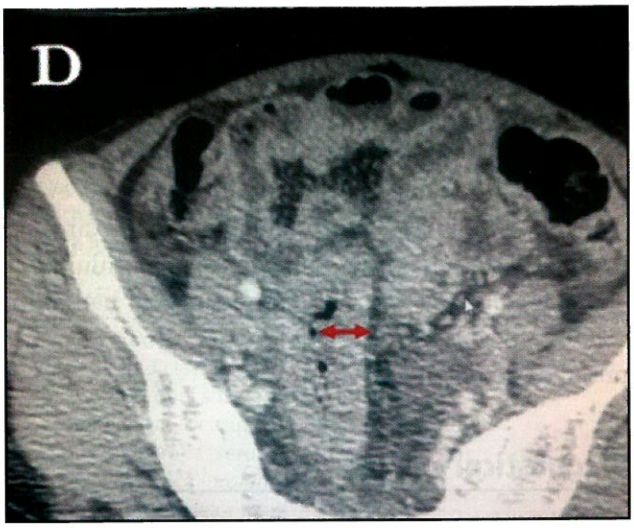


FIGURA 9. Edem al peretelui intestinal (examen CT)

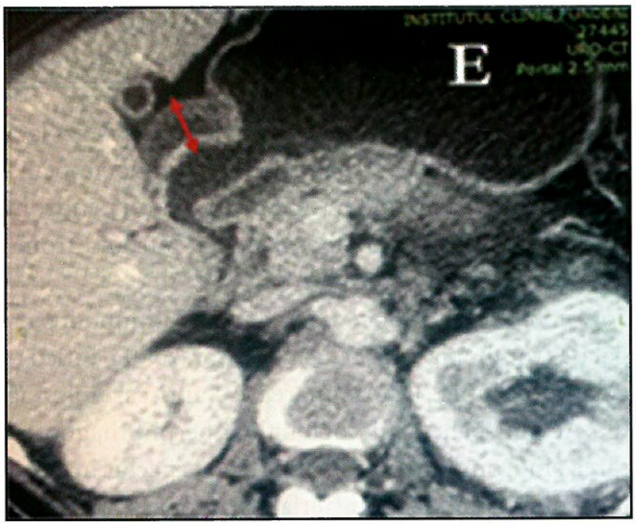


FIGURA 10. Edem la nivelul antrului piloric (examen CT)

descrise anorexie, sindrom dispeptic, greață, vărsături, dureri abdominale difuze[12,37-42].

Durerile abdominale pot fi produse de afectarea peritoneului (rară în LES), eventual în contextul unei poliserozite[12,37-42].

Vasculita mezenterică se poate dezvolta insidios, cu episoade intermitente, înainte de apariția abdomenului acut. Se pot identifica ulcerații la nivelul intestinului subțire și colonului, cu potențială sângerare și perforație. Examinarea CT poate identifica edem al peretelui intestinal (Fig. 9, 10) și îngroșare (*target sign* – semnul țintei), anse intestinale dilatate cu vase mezenterice angorjate (*comb sign*). Se poate ajunge la infarct intestinal[12,43].

Enteropatia cu pierdere de proteine – *protein-losing enteropathy (PLE)* – este suspectată în cazul când se instalează anasarca și apare hipoproteinemia fără altă cauză. Biopsia peretelui intestinului subțire identifică depozite de C3 în capilare, cu creșterea permeabilității acestora[12].

Pancreatita lupică poate fi asociată bolii active, cu vasculită și tromboză, dar și medicației (glucocorticoizi, azatioprină, ciclofosfamidă), hipertrigliceridemiei, consumului de alcool. De regulă este subraportată, poate avea episoade recurente și se poate croniciza[2,3,12].

Afectarea hepatică este relativ frecventă la pacientul cu LES, asociată cu boala activă și medicația administrată (glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene, azatioprină). Hepatomegalia poate fi întâlnită la 25-50% dintre pacienți, de regulă asimptomatică, exprimată doar prin modificarea nivelului transaminazelor. Modificările probelor hepatice pot fi datorate și consumului de antiinflamatoare nesteroidiene. Tipurile de afectare hepatică pot îmbrăca aspectul hepatitei cronice active, cirozei, hepatitei granulomatoase, hepatitei cronice persistente, steatozei[12,40].

Pentru diagnosticul diferențial cu hepatitele autoimune și colangita sclerozantă este utilă prezența anticorpilor (anticorpii anti-fibră musculară netedă și antimitocondriali nu apar frecvent în LES și dacă apar au titru mic)[2,12,40].

Anticorpii anti-fosfolipide au fost asociați cu hipertensiunea portală, tromboza venelor hepatice, sindromul Budd-Chiari, boala hepatică veno-ocluzivă[12].

Explorările paraclinice

1. Anomaliile hematologice

Anemia afectează mai mult de jumătate dintre pacienții cu LES. Este multifactorială, indusă de boala cronică, hemolitică (autoimună cu testul Coombs pozitiv sau microangiopatică), prin deficit de fier, din cauza bolii renale, hipersplenismului, sângerărilor, medicației ș.a. Testul Coombs direct identifică de obicei anticorpi de tip IgG la cald[12,44,45].

Leucopenia și limfopenia sunt frecvente și pot fi prima modalitate de prezentare a pacientului. Sunt corelate cu activitatea bolii. Numărul de leucocite sub 4 000/mm^3 se întâlnește frecvent, puțini pacienți având valori sub 1 000/mm^3[12,44,45].

Neutropenia poate fi asociată cu administrarea medicației imunosupresoare, hipersplenismul, infecțiile.

Limfopenia este asociată cu prezența anticorpilor antilimfocitari. Poate să fie cronică și să nu se asocieze cu alte manifestări clinice.

Trombocitopenia

Au fost descrise două tipuri de pacienți cu trombocitopenie:

- Trombocitopenie <50 000/mm^3 asociată bolii active, severe;
- Trombocitopenie izolată, cronică, ușoară (100 000-150 000/mm^3).

S-au descris anticorpi antitrombocitari, anticorpi anti-receptor de trombopoietină și anti-glicoproteină IIb/IIIa[12,44,45].

3-15% dintre pacienții cu trombocitopenie izolată pot dezvolta LES în următorii ani. Trombocitopenia refractară se poate întâlni în contextul unui sindrom antifosfolipidic și poate fi asociată cu purpura trombotică trombocitopenică[12].

Anomaliile de coagulare: prelungirea timpului parțial de tromboplastină ca urmare a prezenței anticoagulantului lupic. Determinarea Ac anti-cardiolipină și a Ac anti-beta 2-microglobulină permit diagnosticarea sindromului antifosfolipidic (suspectat în cazul prezenței trombozelor arteriale și venoase, avorturilor spontane, trombocitopeniei)[3,12].

2. Probele inflamatorii

Creșterea VSH este frecventă, corelată cu boala activă, în timp ce proteina C reactivă crește în cazul infecțiilor și are valori normale în timpul puseurilor de boală.

Probele imunologice

Autoanticorpii sunt esențiali pentru diagnosticul LES. Ei pot fi determinați prin imunofluorescență indirectă și ELISA.

Anticorpii antinucleari (ANA) reprezintă un test de screening cu sensibilitate >90%, dar cu specificitate scăzută.

Tipurile de anticorpi antinucleari se determină prin imunofluorescență indirectă pe celule HEp-2[3]:

- Fluorescența omogenă indică prezența anticorpilor anti-nucleoproteine și anti-histone.
- Fluorescența inelară indică Ac anti-ADN dublu catenar, prezenți la 70% dintre pacienți în cursul bolii, cu 95% specificitate pentru LES, asociați cu boală activă și nefropatie.
- Fluorescența de tip pătat indică prezența Ac anti-ribonucleoproteine, de exemplu:
  - Ac anti-Sm, prezenți la 10-30% dintre pacienți, patognomonici pentru LES, asociați cu nefropatie. Proteinele Sm și moleculele de ARN conținând uridină formează complexul snRNP - *small nuclear RNP*, în care se găsește și antigenul U1-RNP.
  - Ac anti-U1-RNP se asociază puternic cu boala mixtă de țesut conjunctiv.
  - Ac anti-SS-A (Ro) se asociază cu fotosensibilitatea, leziuni cutanate subacute, lupus neonatal cu bloc atrio-ventricular la copiii mamelor cu astfel de anticorpi. Ac anti-SS-A și anti-SS-B (La) au fost identificați la pacienții cu sindrom Sjögren, dar apar și la 30% dintre pacienții cu LES.
- Fluorescența de tip nucleolar indică prezența Ac împotriva unei proteine auxiliare ADN polimerazei (PCNA - *proliferating cell nuclear antigen*)[3].

Alte modificări imune sunt reprezentate de nivelul crescut de gamaglobuline, complexe imune, eventual crioglobuline și factor reumatoid. Prin fixarea pe complexele imune, fracțiunile complementului, mai ales C3, sunt scăzute, la fel complementul hemolitic CH50. Nivelul scăzut al complementului indică un puseu de activitate al LES.

Diagnosticul pozitiv

Colegiul American de Reumatologie (ACR) a elaborat 11 criterii de diagnostic, revizuite în 1997[46]. Pentru diagnostic sunt necesare minimum 4 criterii simultan sau succesiv.

1. Criteriile ACR revizuite în 1997 pentru diagnosticul LES[46]

1) **Rash malar:** eritem facial fix.
2) **Lupus discoid:** plăci eritematoase cu cruste cheratozice aderente.
3) **Fotosensibilitate:** rash cutanat.
4) **Ulcerații orale:** ulcerații orale sau nazofaringiene nedureroase.
5) **Artrită:** artrită neerozivă, afectând două sau mai multe articulații periferice, caracterizată de durere, tumefacție, exsudat.
6) **Serozită:**
   i) pleurită, istoric de durere pleurală sau frecătură pleurală auscultată de medic ori revărsat pleural

   sau

   ii) pericardită, confirmată de electrocardiogramă sau de frecătura pericardică ori de identificarea lichidului pericardic.
7) **Afectare renală**
   a. Proteinuria persistentă peste 0,5 g/zi sau >3+ dacă nu se poate determina cantitativ

   sau

   b. cilindrii celulari hematici, granuloși sau micști.
8) **Afectare neurologică**
   a. convulsii

   sau

   b. psihoză în absența unor medicamente responsabile sau a dezordinilor metabolice precum uremie, cetoacidoză sau perturbări electrolitice.
9) **Afectare hematologică**
   a. anemie hemolitică cu reticulocitoză

   sau

   b. leucopenie (<4 000/mm^3) la două sau mai multe determinări

TABELUL 4. Criteriile de clasificare pentru LES (SLICC 2012)[47]

Criteriile clinice

1. Lupus cutanat acut, incluzând:
- Rash malar (nu discoid)
- Lupus bulos
- Necroliză toxică epidermică
- Rash lupic maculo-papulos
- Rash lupic fotosensibil

În absența dermatomiozitei SAU lupus cutanat subacut (leziuni psoriaziforme fără indurare și/sau leziuni anulare policiclice care se rezolvă fără cicatrizare, însă uneori pot lăsa depigmentare post-inflamatorie sau teleangiectazii).

2. Lupus cutanat cronic, incluzând:
- Rash discoid clasic:
  - Localizat (mai sus de gât)
  - Generalizat (deasupra și dedesubtul gâtului)
- Lupus hipertrofic (verucos)
- Paniculită lupică (*profundus*)
- Lupus al mucoaselor
- Lupus eritematos *tumidus*
- *Chilblains lupus*
- Lupus discoid *overlap* lichen plan

3. Ulcerații orale (palat, cavitate bucală, limbă) sau ulcerații nazale în absența altor cauze, cum ar fi vasculita, boala Behçet, infecțiile (virusul *Herpes simplex*), boala inflamatorie intestinală, artrita reactivă.

4. Alopecie reversibilă: păr friabil, se rupe de la emergență, în absența altor cauze, ca alopecia *areata*, medicamente, deficit de fier, alopecie androgenică.

5. Sinovită a două sau mai multe articulații, cu tumefacție ori lichid intraarticular SAU artralgii la două sau mai multe articulații, asociate cu redoare matinală peste 30 de minute.

6. Serozite, caracterizate de:
- Pleurezie tipică cu durata de peste o zi
  SAU revărsat pleural
  SAU frecătură pleurală
- Durere pericardică tipică cu durata de peste o zi (durere în repaus ameliorată la anteflexie)
  SAU revărsat pericardic
  SAU frecătură pericardică
  SAU modificări electrocardiografice sugestive în absența uremiei, infecțiilor, sindromului Dressler.

7. Afectare renală:
- Raportul proteine urinare/creatinină urinară (sau proteinurie/24 de ore) echivalent al 500 mg proteine/24 de ore
  SAU prezența cilindrilor hematici.

8. Manifestări neurologice:
- Convulsii
- Psihoze
- Mononevrită multiplex în absența altor cauze, ca vasculita primară.
- Mielită
- Neuropatie periferică sau craniană în absența altor cauze ca vasculita, diabetul zaharat, infecțiile.
- Stare confuzională acută după excluderea altor cauze cum ar fi cele toxic/metabolice, uremie, medicamente.

9. Anemie hemolitică autoimună.

10. Leucopenie (<4 000/mm^3 la cel puțin o determinare, în absența altor cauze ca hipertensiunea portală, medicamente, sindromul Felty)
SAU
limfopenie (<1 000/mm^3 la cel puțin o determinare, după excluderea altor cauze, precum corticoterapia, infecțiile.

11. Trombocitopenie <100 000/mm^3 la cel puțin o determinare, după excluderea altor cauze, cum sunt hipertensiunea portală, purpura trombotică trombocitopenică, medicamentele.

Criteriile imunologice

1. Ac antinucleari (ANA) peste valoarea de referință a laboratorului.
2. Ac anti-ADN dublu catenar peste valoarea de referință a laboratorului sau de cel puțin două ori peste valoarea de referință a laboratorului prin metoda ELISA.
3. Ac anti-Sm pozitivi.
4. Ac antifosfolipidici pozitivi:
- anticoagulantul lupic prezent;
- test fals pozitiv pentru reagine plasmatice;
- titru mediu sau mare pentru Ac anti-cardiolipină de tip IgA, IgM, IgG;
- Ac anti-beta 2 glicoproteină 1pozitivi de tip IgA, IgM, IgG;

5. Hipocomplementemie: C3, C4, CH50.
6. Testul Coombs pozitiv în absența anemiei hemolitice.

Diagnosticul de LES se stabilește în prezența a 4 sau mai multor criterii, inclusiv unul clinic și unul imunologic
SAU
prezența nefritei lupice dovedită prin biopsie renală și asocierea cu ANA și/sau anticorpi anti-ADN dublu catenar.

c. limfopenie ($<1\ 500/mm^3$) la două sau mai multe determinări

sau

d. trombocitopenie ($<100\ 000/mm^3$) în absența medicamentelor ce o pot induce.

10) Anomalii imunologice

a. anticorpi anti-ADNdc

sau

b. prezența de anticorpi anti-Sm

sau

c. anticorpi antifosfolipidici evidențiați prin:
   - nivel anormal de Ac anti-cardiolipina IgG sau IgM
   - test pozitiv pentru anticoagulantul lupic
   - test fals pozitiv pentru lues de cel puțin 6 luni confirmat prin imunofluorescență sau fluorescența *Treponema pallidum*.

d. anticorpi antinucleari: titru anormal de anticorpi antinucleari determinați prin imunofluorescență sau orice altă tehnică echivalentă, în absența medicamentelor cunoscute că induc lupus.

Notă: Pentru diagnosticul pozitiv este necesară prezența a 4 criterii.

2. Criteriile de clasificare pentru LES

În 2012 au fost validate criteriile de clasificare *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics* – SLICC (Tabelul 4). Pentru clasificare ca LES, un pacient trebuie să îndeplinească cel puțin patru criterii simultane sau succesive (un criteriu clinic și un criteriu imunologic sau biopsie renală sugestivă pentru LES în prezența ANA sau a Ac anti-ADNdc.

În 2019, EULAR și ACR au stabilit criterii noi de clasificare, cu sensibilitate și specificitate mai bune pentru diagnosticul precoce. Prezența ANA este considerată criteriu de includere. În clasificare sunt incluse 7 manifestări clinice și 3 modificări imunologice, fiecăreia atribuindu-i-se un punctaj. Pentru clasificare ca LES sunt necesare cel puțin 10 puncte (Tabelul 5).

3. Criteriile de clasificare EULAR/ACR ale lupusului eritematos sistemic, 2019[48]

Criteriul de intrare

Ac antinucleari (ANA) la un titru de ≥1:80 pe celule HEp-2 sau un test pozitiv echivalent (oricând). Dacă sunt absenți, nu se clasifică drept LES. Dacă sunt prezenți, se aplică criteriile adiționale.

Criteriile suplimentare

- Nu se consideră criteriu dacă există o altă explicație mai plauzibilă decât LES.
- Apariția unui criteriu cel puțin o dată este suficientă.
- Clasificarea ca LES necesită cel puțin un criteriu clinic și ≥10 puncte.

TABELUL 5. Criteriile de clasificare EULAR/ACR ale LES, 2019[48]

Criterii și domenii clinice	Punctaj
Constituțional	
Febră	2
Hematologic	
Leucopenie	3
Trombocitopenie	4
Hemoliză autoimună	4
Neuropsihiatric	
Delir	2
Psihoză	3
Convulsii	5
Cutaneo-mucos	
Alopecie necicatricială	2
Ulcerații orale	2
Lupus cutanat subacut sau discoid	4
Lupus cutanat acut	6
Serozită	
Exsudat pleural sau pericardic	5
Pericardită acută	6
Musculo-scheletal	
Afectare articulară	6
Renal	
Proteinurie >0,5/24 de ore	4
Biopsie renală cu nefrită lupică clasa II sau V	8
Biopsie renală cu nefrită lupică clasa III sau IV	10
Criterii și domenii imunologice	**Punctaj**
Anticorpi antifosfolipidici	
Ac anti-cardiolipină SAU	2
Ac anti-beta 2 glicoproteină 1	
SAU	
Anticoagulant lupic	
Complementul seric	
Valori scăzute ale C3, C4 SAU	3
Valori scăzute ale C3 și C4	4
Anticorpi specifici LES	
Ac anti-ADNdc	6
SAU	
Ac anti-Sm	
SCORUL TOTAL ≥10 pentru clasificare drept LES (dacă sunt îndeplinite criteriile de intrare)	

- Criteriile nu trebuie să apară simultan.
- Pentru fiecare domeniu se ia în considerare criteriul cu valoarea cea mai mare.

Diagnosticul diferențial

În anumite situații, pot exista probleme de diagnostic diferențial, legate de manifestările renale, neuropsihice, cutanate, adenopatii sau splenomegalie.

- Afectarea articulară trebuie deosebită uneori de cea din poliartrita reumatoidă, în care există de regulă factor reumatoid prezent, Ac anti-CCP prezenți, complement normal, geode la examenul radiologic. În LES sunt prezenți Ac antinucleari, complementul este scăzut, nu se identifică eroziuni articulare[2,3].

- Sindromul Felty este reprezentat de poliartrita reumatoidă care asociază modificări hematologice (leucopenie cu neutropenie și trombocitopenie) și uneori poate pune probleme de diagnostic diferențial cu LES[3].
- Se consideră că dintre pacienții cu boli de țesut conjunctiv nediferențiate, doar 10-15% îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru LES după 5 ani de urmărire. Pacienții cu boală mixtă de țesut conjunctiv prezintă tumefacția degetelor, artrite, fenomenul Raynaud, nivel crescut de Ac anti-U1-RNP[2,3].
- Pentru diagnosticul diferențial al LES mai pot fi luate în considerare sindromul Sjögren primar, sindromul antifosfolipidic primar. Pacienții cu limfadenopatii și splenomegalie pun problema diagnosticului diferențial cu limfoamele[2].
- La pacienții cu simptomatologie neurologică trebuie luate în discuție scleroza multiplă, sindromul Guillain-Barré, accidentele vasculare cerebrale[2].
- Afectarea renală pune problema diagnosticului diferențial cu glomerulonefritele postinfecțioase, vasculitele ANCA asociate sau cu Ac anti-membrană bazală glomerulară[2].

Lupusul medicamentos

Se poate manifesta cu febră, artralgii, mialgii, rash, serozite la pacienți care au fost tratați cu anumite medicamente[2,3,49]. Rareori au fost semnalate leziuni discoide, afectare renală, neurologică, anomalii imunologice. La mulți pacienți sunt semnalate doar anomalii imunologice (prezența ANA).

Trebuie dovedită cauzalitatea (apariția simptomelor în timpul tratamentului și ameliorarea sau dispariția la 4-6 săptămâni de la oprirea medicației). Au fost implicate peste 80 de medicamente, printre care hidralazina, procainamida, izoniazida, clorpromazina, minociclina, chinidina, metildopa, levodopa, inhibitorii TNF-α, IFN-α. Medicația poate determina pusee de boală la o suferință preexistentă[2,3,49].

La majoritatea pacienților (75-95%) apar Ac anti-histone. Ac anti-ADNdc și valorile scăzute ale complementului seric se întâlnesc rareori.

Tratamentul se face cu antiinflamatoare nesteroidiene sau glucocorticoizi administrați perioadă scurtă.

Modalitățile de evaluare a activității și severității LES

S-au dezvoltat indici de evaluare a activității bolii, utili pentru urmărirea modalităților terapeutice utilizate cu scopul obținerii remisiunii bolii, foarte utili în studiile clinice.

1. Indicii de activitate globală

SLEDAI (***Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index***) include 24 de întrebări care evaluează semne clinice, simptome și analize de laborator, care sunt punctate cu 8, 4, 2 sau 1 punct. Afectarea sistemului nervos central, vasculita, boala renală activă au punctaj mai mare. Evaluarea prin SLEDAI a activității bolii are valoare predictivă pentru mortalitate, supraviețuire, acumularea de leziuni ireversibile[50].

Se stabilește astfel gradul de activitate a bolii (activitate ușoară la SLEDAI <6, activitate moderată la SLEDAI 6-10, activitate severă la SLEDAI >10) și eventuala remisiune.

SELENA-SLEDAI (***The Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment***) este o modificare a SLEDAI care analizează patru elemente (rash, alopecie, ulcerații mucoase, proteinurie) pentru aprecierea activității persistente de boală, față de varianta inițială a SLEDAI, care înregistrează doar manifestările noi sau recurente. SELENA SLEDAI și SLEDAI-2K (SLEDAI 2000) măsoară activitatea bolii în cele 30 de zile anterioare evaluării. Ameliorarea clinică semnificativă presupune scăderea SLEDAI-2K cu ≥4 puncte, iar agravarea, o creștere cu ≥4[50].

Dacă scorul SLEDAI are valoarea ≤4, pacientul fiind în tratament cu antimalarice, prednison ≤7,5 mg, eventual imunosupresoare în doză stabilă, se consideră boala ca fiind cu activitate scăzută. Pacientul este considerat în remisiune dacă nu există semne de activitate clinică sub tratament cu antimalarice, fără glucocorticoizi și imunosupresoare[3,50].

SLAM (***Systemic Lupus Activity Measure***) este un indice global de activitate care evaluează semne și simptome observate în ultimele 4 săptămâni. SLAM și SLAM-R includ și evaluările pacienților privind fatigabilitatea, dispneea, durerea toracică, durerea abdominală, mialgia, artralgia[50.51].

SLE-DAS (***SLE Disease Activity Score***) include 17 parametri clinici și de laborator într-o formulă de analiză a regresiei liniare multivariate.

2. Indicii specifici organului

BILAG (***British Isles Lupus Assessment Group***) măsoară activitatea bolii detaliat pe organe și sisteme. BILAG 2004 are o evaluare prin scor extinsă, cuprinzând 9 organe și sisteme: constituțional, cutaneo-mucos, neuropsihiatric, musculo-scheletal, cardiorespirator, gastrointestinal, oftalmic, renal, hematologic. Este comparată activitatea bolii în ultimele 4 săptămâni față de cea din luna anterioară[50,51].

3. Indicii compoziți de evaluare a modificării activității bolii

- SRI *(SLE Responder Index)*
- BICLA *(The BILAG-based Composite Lupus Assessment)*
- LuMOS *(Lupus Multivariable Outcome Score)*

4. Evaluarea leziunilor ireversibile

SLICC ***Damage Index*** **(*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*)** evaluează distrugerile ireversibile datorate activității bolii, medicației folosite, comorbidităților și terapiei prezente de minimum 6 luni. Se evaluează 12 organe și sisteme, putându-se obține maximum 47 de puncte[50,51].

5. Evaluarea impactului asupra calității vieții

HRQOL (*Health-Related Quality Of Life*) evaluează impactul bolii asupra stării fizice, psihologice, mentale, sociale[50].

Se folosesc evaluări specifice:

- *Lupus Quality of Life tool (Lupus QoL),*
- *Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life tool (SLE-QoL)*
- *Lupus Patient Reported Outcome tool (LupusPRO)*[50]

Alte exemple de evaluări folosite sunt:

- SF-36 *(Short Form 36-Item Survey),*
- FACIT-F *(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue),*
- PGA *(Physician Global Assessment),*
- PtGA *(Patient Global Assessment) etc.*[50]

Tratamentul LES

Principiile generale

Principiile generale de tratament, țintele terapeutice, recomandările au fost publicate în 2008 de EULAR, iar în 2019 și ulterior în 2023 au fost revizuite și republicate.

Principiile generale subliniază faptul că LES reprezintă o provocare, atât din punctul de vedere al diagnosticului, cât și din cel al terapiei. Scopurile tratamentului vizează supraviețuirea pe termen lung, împiedicarea modificărilor ireversibile de organ și optimizarea calității vieții. Tratamentul trebuie să țintească remisiunea, uneori dificil de atins (absența semnelor de activitate clinică fără utilizare de glucocorticoizi sau imunosupresoare), ori măcar obținerea unei activități joase a bolii (SLEDAI ≤3 sau SLEDAI ≤4 asociat cu utilizare de antimalarice și cea mai mică doză de glucocorticoizi), și prevenirea puseelor de boală. Monitorizarea bolii trebuie făcută prin indici validați, iar pentru formele severe este indicată multidisciplinaritatea. Formele severe de boală beneficiază de terapie imunosupresoare, urmată de terapie de consolidare a răspunsului și de prevenire a recăderilor[51,52].

Dintre măsurile generale este importantă reducerea expunerii la soare sau la radiațiile UV și folosirea cremelor cu factor de protecție crescut (SPF ≥50), evitarea medicamentelor care sunt asociate cu apariția ANA sau a lupusului medicamentos. Se mai recomandă renunțarea la fumat, suplimentarea cu vitamina D.

Tratamentul medicamentos

Hidroxiclorochina

Are multiple beneficii pentru pacienții cu LES, astfel că are indicație pentru toți pacienții. Are efect asupra afectării articulare și cutanate, scăzând sensibilitatea pielii la radiațiile UV.

Doza recomandată actualmente este sub 5 mg/kg/zi. Dintre reacțiile adverse este de semnalat afectarea retiniană, cu o prevalență de 10% la cei care au urmat tratament continuu 20 de ani. Riscul este mai mare la cei cu boală cronică de rinichi sau cu afectare retiniană ori maculară preexistentă[51,52]. În cursul tratamentului cu antimalarice, este necesar examenul oftalmologic inițial și ulterior anual.

Glucocorticoizii

Sunt foarte utili, cu efect rapid, dar grevați de numeroase reacții adverse (inclusiv afectare ireversibilă de organ) la utilizarea îndelungată.

Dozele mici (sub 0,5 mg/kg corp) sunt utile în afectarea articulară, eventual însoțită de febră.

Dozele de 0,5-1 mg/kg corp pot fi utile în pericardită, miocardită, miozită, afectare hematologică (anemie hemolitică, trombocitopenie)[3].

Dozele mai mari se folosesc în afectarea renală și neuropsihiatrică, dar durata terapiei nu trebuie să depășească 4-6 săptămâni. Scăderea dozelor trebuie să fie progresivă, cu 10% pe săptămână și, eventual, cu încercarea de administrare a schemei alternative[3].

În terapia pe termen lung trebuie încercată administrarea în doze ≤7,5 mg/zi prednison sau echivalente, dacă este posibil chiar ≤5 mg/zi.

Se poate utiliza administrarea în puls-terapie 250-1 000 mg/zi, 1-3 zile, pentru formele severe (afectare renală, neuropsihiatrică), cu posibilitatea unei doze ulterioare mai mici și a scăderii mai rapide, sau se poate lua în discuție inițierea mai rapidă a imunosupresoarelor[3,51,52].

Imunosupresoarele

Permit scăderea mai rapidă a dozelor de glucocorticoizi și sunt utile în afectările severe de organ.

Metotrexatul este util mai ales în afectările musculo-scheletate, cutanate, eventual în serozitele care nu răspund la hidroxiclorochină și glucocorticoizi. Doza utilizată este de 7,5-20 mg/săptămână. Poate determina sindrom dispeptic, cefalee. Necesită monitorizare hematologică, hepatică, pulmonară.

Azatioprina este un imidazol derivat din 6-mercaptopurină. Metaboliții activi sunt acidul tiozinic și acidul tioguanilic, care pot interfera cu structura ADN. Se administrează în doze de 1-2,5 mg/kg/zi. Necesită monitorizare periodică pentru toxicitatea hematologică și cea hepatică[3,53].

Micofenolatul mofetil este metabolizat complet în acid micofenolic, care inhibă inozin-monofosfat-dehidrogenaza și prin aceasta împiedică sinteza *de novo* a nucleotidului guanozina, cu impact asupra funcției limfocitelor B și T, a căror proliferare depinde de sinteza purinelor. Dozele utilizate sunt de 1-3 g/24 de ore. Este un imunosupresor potent, cu efect asupra afectării renale și non-renale (nu în afectarea psihiatrică). Efectele adverse pot fi hematologice (leucopenie), digestive (diaree, vărsături), creșterea riscului de infecții. Are potențial teratogen și trebuie întrerupt cu minimum 6 săptămâni înaintea concepției[55,56]. Este superior azatioprinei în obținerea remisiunii și reducerea apariției puseelor de boală[57].

Ciclofosfamida este un imunosupresor puternic, util în afectarea renală, cardio-pulmonară, psihiatrică. Se poate administra în puls-terapie 0,5-1 g/m^2 lunar, timp de 6 luni, apoi la 3 luni încă 2 ani. Reacțiile adverse sunt redutabile: toxicitate medulară (este necesară monitorizarea hematologică la una-două săptămâni după puls-terapie), reacții adverse digestive, alopecie, toxicitate la nivelul vezicii urinare, cu apariția cistitei hemoragice, afectare gonadică. Pentru reducerea efectelor adverse s-a administrat schema Euro Lupus (conform datelor din *Euro Lupus Nephritis Trial*): 6 cure de 500 mg ciclofosfamidă i.v. la două săptămâni, urmate de azatioprină[3,51,52].

Reducerea riscului de cistită hemoragică se face cu hidratare bună și administrare de agenți uroprotectori (Mesna – 2 mercapto-etansulfonat de sodiu) care leagă metaboliții toxici.

Protecția gonadică presupune administrarea de analogi de *gonadotropin-releasing hormone* – leuprolidă – cu două săptămâni înaintea fiecarei administrări de ciclofosfamidă în puls-terapie sau crioprezervarea de ovule.

Se mai recomandă profilaxia cu sulfametoxazol/trimetoprim, din cauza riscului de infecție cu *Pneumocistis jirovecii*[3].

Ciclosporina A este o polipeptidă ciclică, imunosupresor potent, inhibitor de calcineurină. Acționează specific și reversibil asupra limfocitelor. Inhibă eliberarea de interleukină 2 (factor de creștere al limfocitului T). Scade activarea imună și depunerea de complexe imune la nivel glomerular. Are un efect antiproteinuric important în nefrita lupică, explicat prin stabilizarea barierei de filtrare. Este utilizată în tratamentul sindromului nefrotic corticodependent și corticorezistent (nefropatia cu leziuni minime, glomeruloscleroza focală și segmentară, glomerulonefrita membranoasă), la pacienții care nu tolerează alte imunosupresoare[3]. Reacțiile adverse includ toxicitate renală, HTA, infecții, diaree, greață, vărsături, hiperplazie gingivală, hirsutism.

Voclosporina este un nou inhibitor de calcineurină eficace în nefrita lupică activă.

Tacrolimus este un imunosupresor puternic, inhibitor de calcineurină, inhibă activitatea celulelor T citotoxice și helper și sinteza interleukinei 2, 3, a interferonului γ. Poate fi utilizat în administrare topică.

Agenții biologici

Terapia anticitokinică

Belimumab este un anticorp monoclonal total umanizat care leagă BLyS (*B cell activating factor*), citokină implicată în supraviețuirea și transformarea limfocitelor B în plasmocite. A fost utilizat inițial în boala extrarenală cu control inadecvat. S-a semnalat răspuns bun mai ales la pacienții cu afectare cutanată, musculo-scheletală, scor SLEDAI >10, valori scăzute ale complementului C3, C4, valori crescute ale ADNdc, în tratament cu prednison >7,5 mg/zi[51]. A fost aprobat și în nefrita lupică, studiul BLISS-LN demonstrând eficacitate și pentru această afectare[51].

Anifrolumab este un anticorp monoclonal îndreptat împotriva subunității 1 a receptorului pentru interferonul de tip 1. Este util la pacienții cu LES moderat până la sever cu anticorpi în titru crescut, care nu au răspuns la protocolul standard de tratament. Se administrează lunar 300 mg în perfuzie de 30 de minute.

Terapia anti-CD20

Rituximab. Două studii randomizate, controlate, nu au reușit să dovedească eficacitatea Rituximab în LES, astfel că administrarea acestuia este *off-label*, folosită pentru pacienții cu afectare renală sau extrarenală (hematologică, neuropsihiatrică) severă, refractară la alte imunosupresoare (ciclofosfamidă, micofenolat) și/sau belimumab sau la cei cu contraindicații la aceste terapii[2,3,51].

Alte modalități terapeutice

- **Plasmafereza** – poate fi utilă dacă există un nivel mult crescut al complexelor imune, crioglobulinelor sau dacă există alveolită hemoragică ori purpură trombotică trombocitopenică refractare la terapia standard[3].

- ***Imunoglobulinele*** – pot fi utile în trombocitopenia refractară și nefrita lupică[3].

Particularitățile tratamentului unor manifestări specifice LES

Afectarea cutanată

Terapia topică este reprezentată de glucocorticoizi sau inhibitori de calcineurină (Tacrolimus), în condițiile unei terapii sistemice cu antimalarice de sinteză și glucocorticoizi în cea mai mică doză eficace. Cazurile severe, care nu răspund, pot beneficia de metotrexat, micofenolat mofetil, dapsonă, belimumab[3,58].

Afectarea renală

Este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Riscul de nefrită severă este de aproximativ 20% de-a lungul vieții. Recomandările EULAR/ERA-EDTA (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) din 2019 consideră drept țintă a terapiei reducerea proteinuriei cu ≥25%, cu rata filtrării glomerulare stabilă în primele 3 luni după inițierea terapiei; reducerea cu ≥50% a proteinuriei la 6 luni și o proteinurie <0,5–0,7 g/24 de ore la 12-24 luni[53,54].

Nefrita lupică activă proliferativă va beneficia de inducție cu ciclofosfamidă 6 cure cu 500 mg la două săptămâni) sau micofenolat mofetil 2-3 g/zi, ambele combinate cu puls de metilprednisolon, apoi 0,3-0,5 mg/kg/zi prednison oral sau echivalent, scăzut progresiv la ≤7,5 mg/zi în 3-6 luni)[51,59]. Se subliniază din ce în ce mai mult importanța scăderii dozelor de glucocorticoizi.

Asocierea micofenolatului mofetil cu inhibitori de calcineurină sau cu doze mari de ciclosporină reprezintă varianta de tratament pentru pacienții cu proteinurie nefrotică și factori de prognostic prost.

Terapia de menținere se face cu micofenolat mofetil sau azatioprină.

Afectarea neuropsihiatrică (NPSLE)

Este variată și poate avea substrat tromboembolic sau inflamator. Sunt semnalate mai frecvent convulsiile, evenimentele cerebrovasculare, disfuncția cognitivă[51,60].

Terapia imunosupresoare este indicată în prezența unui substrat inflamator, iar anticoagulantele sau antiagregantele pentru manifestările trombotice sau embolice. S-a observat că prezența microtrombusurilor a fost asociată cu depozite de complement, care ar fi un element de legătură între leziunile trombotice și ischemice și autoanticorpii circulanți[51,60].

Afectarea hematologică

Trombocitopenia și anemia hemolitică din LES necesită terapie imunosupresoare (puls-terapie cu metilprednisolon, imunoglobuline i.v., ulterior azatioprină sau ciclosporină)[3,51].

Prezența trombocitopeniei trebuie diferențiată de anemia hemolitică microangiopatică și microangiopatia trombotică.

Monitorizarea

La fiecare vizită trebuie evaluată *activitatea bolii* prin calculul unui indice validat[58].

Afectarea ireversibilă de organ se evaluează anual[58].

La fiecare vizită este indicat să se evalueze calitatea vieții, eventual cu un scor analog vizual (PGA), comorbiditățile și eventualele reacții adverse postmedicamentoase.

Factorii de risc cardiovascular trebuie analizați la vizita inițială și apoi cel puțin anual.

Riscul de osteoporoză presupune ajustarea consumului de calciu și vitamina D, indicații privind oprirea fumatului și exercițiul fizic. Se va face screening pentru osteoporoză conform ghidurilor, mai ales la pacientele post-menopauză sau care au tratament cu glucocorticoizi[58].

Riscul de infecții este crescut la pacienții cu LES. Se recomandă screening pentru HIV, virusul hepatitic B, virusul hepatitic C, eventual tuberculoză, mai ales înaintea inițierii imunosupresiei și în cazul necesității unei doze mari de glucocorticoizi. La anumiți pacienți se poate recomanda și testarea citomegalovirusului[58].

Vaccinarea pacienților cu LES se face cu vaccinuri inactivate, într-un moment cu boală inactivă. Se recomandă mai ales vaccinare antigripală și antipneumococică. Neutropenia severă, limfopenia severă, nivelul scăzut de IgG sunt elemente care indică risc crescut de infecții[58].

LES și sarcina

Sarcina sau dorința unei sarcini sunt frecvent întâlnite în cazul LES care afectează femei tinere, de vârstă fertilă. Fertilitatea pacientelor cu LES nu pare să fie influențată de boală, dar tratamentul cu ciclofosfamidă poate determina insuficiență ovariană (se poate lua în discuție tratamentul cu analogi de *gonadotropin releasing-hormone* – GnRH)[61]. Urmărirea unei astfel de sarcini este o reală provocare, atât mama, cât și produsul de concepție fiind supuși unor riscuri. Sunt considerați factori de risc boala activă, istoricul de afectare de organ (nefrita lupică), prezența anticorpilor anti-Ro, anti-La, antifosfolipidici (anticorpi anti-cardiolipină, anti-β2-glicoproteină, anticoagulant lupic). O bună planificare a sarcinii (boala inactivă în momentul concepției și 6 luni anterior) și o monitorizare adecvată scad riscurile. Anumite situații reprezintă contraindicații pentru sarcină: hipertensiunea pulmonară severă, afectarea cardiovasculară severă (infarct miocardic recent, cardiopatie peri-partum anterioară, disfuncție ventriculară severă, stenoză mitrală sau aortică severă, boală pulmonară interstițială în anumite situații)[61].

Preeclampsia poate pune probleme de diagnostic diferențial cu nefrita lupică (hipertensiune, proteinurie)[61].

1. Medicația utilizată în sarcină

Hidroxiclorochina nu trebuie întreruptă în timpul sarcinii. Folosirea continuă se asociază cu reducerea numărului de pusee de boală și chiar a morbidității neonatale[61].

Antiinflamatoarele nesteroidiene pot fi folosite cu grijă, la nevoie, în primele două trimestre de sarcină, dar s-a dovedit că utilizarea lor în perioada de preconcepție și în primele două trimestre crește riscul de infertilitate, avort și oligohidramnios. Utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene în trimestrul al III-lea de sarcină a fost asociată cu închiderea prematură a canalului arterial[62].

Glucocorticoizii în doza cea mai mică posibilă sunt utili în cazul puseelor de boală din timpul sarcinii. Prednisonul și prednisolonul pot fi folosite deoarece nu afectează fătul, fiind inactivate de hidoxilazele placentare. Dacă este nevoie de corticoterapie pentru făt se pot folosi dexametazona și betametazona, care traversează placenta[63].

Puseele moderat-severe de boală pot fi tratate cu glucocorticoizi în puls-terapie, imunoglobuline intravenos sau plasmafereză.

Azatioprina poate fi folosită în timpul sarcinii pentru controlul activității bolii și prevenția puseelor la pacientele care erau în terapie imunosupresoare înaintea concepției[64].

Ciclosporina A și tacrolimusul pot fi folosite pentru prevenția sau controlul puseelor de LES în timpul sarcinii[64].

Acidul micofenolic, ciclofosfamida, metotrexatul sunt contraindicate și trebuie întrerupte cu cel puțin 3 luni înaintea concepției[61,64-66].

Titrurile crescute de Ac anti-cardiolipină, anti-β2-glicoproteină 1 sau/și anticoagulant lupic pot fi întâlnite la 1/3 dintre pacientele cu LES. Dacă se asociază episoade trombotice și patologie obstetricală, se completează sindromul antifosfolipidic. Mama poate avea episoade de tromboză ori eclampsie sau poate fi asimptomatică. Este posibil ca prezența anticorpilor antifosfolipidici să aibă un impact negativ profund asupra produsului de concepție (insuficiență placentară și de lichid amniotic, afectarea dezvoltării fetale, decesul fătului)[61,67]. Pentru pacientele asimptomatice, fără antecedente de avorturi sau tromboze, care au anticorpi antifosfolipidici se poate administra profilactic aspirină în doză mică. La pacientele cu risc crescut (istoric de avorturi repetate sau avorturi în lună mare, istoric de tromboze repetate) se administrează aspirină în doză mică, asociată cu heparine cu greutate moleculară mică[61,67]. Terapia antitrombotică se continuă timp de 6 săptămâni post-partum la pacientele cu sindrom antifosfolipidic[61,67].

2. Lupusul neonatal

Se datorează prezenței anticorpilor SS-A (anti-Ro) și SS-B (anti-La) care pot traversa placenta.

La nou-născuții mamelor purtătoare de Ac anti-Ro pot apărea, în săptămânile 18-24 de gestație, bloc cardiac congenital, care necesită de regulă cardiostimulare permanentă, și rash fotosensibil la 4-6 săptămâni post-partum[61,67].

Complicații, evoluție, prognostic

Pot apărea complicații legate de boală și tratament.

Complicațiile infecțioase pot fi redutabile și trebuie tratate imediat după diagnosticare. Este necesară profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii* cu trimetoprim-sulfametoxazol.

Ateroscleroza accelerată poate reprezenta o complicație și necesită tratarea HTA (cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale canalelor de calciu), a dislipidemiei.

Afectarea renală poate evolua spre stadiul final, necesitând dializă sau transplant.

Complicațiile tratamentului sunt legate mai ales de administrarea glucocorticoizilor, care pot determina osteoporoză, osteonecroze, diabet zaharat, cataractă, afectare neuropsihică, retenție hidrosalină, HTA, sindrom Cushing, infecții.

Medicația imunosupresoare poate determina afectare hematologică, hepatică, risc crescut de infecții ș.a.

Prognosticul bolii este determinat de gravitatea leziunilor renale, neurologice, cardiovasculare.

Diagnosticul precoce, tratamentul instituit prompt și monitorizarea adecvată au crescut speranța de viață a pacienților cu LES.

Sindromul antifosfolipidic

Este caracterizat de tromboze venoase și arteriale recurente și/sau de o patologie apărută în sarcină (avorturi spontane repetate) și eventual de trombocitopenie în prezența Ac antifosfolipidici (anticorpi anti-cardiolipină, anti-β2 glicoproteina I (anti-β2 -GPI), anticoagulant lupic[3,68]. Se clasifică în sindrom antifosfolipidic primar (în absența LES sau a altor boli autoimune) ori secundar (dacă apare asociat altei boli autoimune).

Sindromul antifosfolipidic primar este considerat a fi cea mai frecventă cauză de trombofilie dobândită (tromboze venoase asociate sau nu cu tromboembolism, accidente vasculare la pacienți sub 50 de ani) și cea mai frecventă cauză tratabilă de pierdere de sarcină și complicații intra-partum[68].

Modalitățile de producere a trombozei. Prezența Ac antifosfolipidici este necesară, dar nu suficientă pentru apariția fenomenelor trombotice. Este necesară și prezența altor factori (imobilizare, intervenții chirurgicale, sarcină ș.a.)[68].

Tabloul clinic

Trombozele venelor profunde ale membrelor inferioare reprezintă localizarea cea mai frecventă. S-au descris tromboze ale venelor renale, mezenterice, hepatice, pelviene, ale venei cave inferioare etc., cu tendință la recurență[68].

Trombozele arteriale pot afecta variate zone și pot fi recurente. Cel mai frecvent aspect este reprezentat de accidente ischemice tranzitorii[68].

Complicațiile gestaționale sunt reprezentate de avorturi (mai ales în trimestrul II sau III), suferință fetală, prematuritate. Este posibil să apară preeclampsie, sindromul HELLP, hemoliză, creșterea enzimelor hepatice, trombocitopenie).[68]

Afectarea sistemului nervos central este reprezentată de accidente vasculare, posibil generate de embolusuri provenite din vegetații ale valvelor cardiace. Este posibil să apară disfuncție cognitivă, convulsii, ischemie cerebrală silențioasă, tromboze de sinusuri cerebrale, ocluzia venei centrale a retinei, surditate senzorială, mielopatie transversă, migrene, sindromul Guillain-Barré, psihoze, chiar demență provocată de infarcte cerebrale.[68]

Afectarea valvelor cardiace se poate manifesta prin prezența de vegetații nesemnificative sau care pot determina insuficiență ori stenoză valvulară, mai ales pe valva mitrală.

Afectarea cutanată se poate prezenta ca *livedo reticularis* (cel mai frecvent), ulcerații, necroze ale degetelor, tromboflebite superficiale, purpură, anetoderma etc[68].

Nefropatia din sindromul antifosfolipidic poate avea caracteristici de microangiopatie trombotică[68].

Se mai pot întâlni trombocitopenie și anemie hemolitică.

Sindromul antifosfolipidic catastrofic se caracterizează prin tromboze în multiple organe, apărute simultan sau într-o perioadă scurtă, în prezența anticorpilor antifosfolipidici. Poate fi letal prin microangiopatia trombotică renală, cerebrală, pulmonară, cardiacă, intestinală sau în alte teritorii. Este posibil să apară sindromul de detresă respiratorie, hemoragie alveolară, capilarită, hipertensiune și afectare renală, tulburări neuropsihice (confuzie, dezorientare), dureri abdominale, insuficiență multiplă de organ[68].

Pentru confirmarea diagnosticului se determină Ac anti-cardiolipină, anti-β2-glicoproteină 1 și anticoagulantul lupic.

Tratament

Profilaxia primară *la pacienții cu Ac antifosfolipidici pozitivi*

1. Se recomandă terapia profilactică folosind aspirină în doză de 75-100 mg/zi în cazul pacienților asimptomatici cu profil de Ac antifosfolipidici cu risc înalt (fără să îndeplinească criteriile vasculare sau obstetricale de clasificare ca sindrom antifosfolipidic)[69].
2. Pentru pacienții cu LES fără istoric de tromboze sau complicații legate de sarcină și profil antifosfolipidic de risc înalt, se recomandă tratament cu aspirină în doză mică. Administrarea profilactică a aspirinei în doză mică poate fi luată în discuție și în cazul profilului de Ac antifosfolipidici cu risc scăzut[69].
3. În cazul femeilor actualmente fără sarcină, dar cu istoric de sindrom antifosfolipidic obstetrical se recomandă tratament profilactic cu aspirină în doză mică, după analiza raportului risc/beneficiu[69].

Profilaxia secundară

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic și un prim episod de tromboză venoasă beneficiază de tratament cu antivitamine K, cu obținerea unei valori-țintă a INR de 2-3[69].

Nu se recomandă folosirea de Rivaroxaban în cazul pacienților cu triplă pozitivitate a Ac, din cauza riscului de recurență a evenimentelor trombotice venoase sau arteriale[70]. Noile anticoagulante orale pot fi luate în discuție în cazul pacienților care nu obțin ținta INR sau au contraindicații la administrarea de anticoagulante cumarinice (alergie, intoleranță)[69].

În cazul pacienților cu tromboze arteriale recurente sub tratament adecvat cu anticoagulante cumarinice, se poate propune creșterea țintei INR la 3-4, asocierea aspirinei în doză mică sau terapia cu heparine cu greutate moleculară mică[69].

DE REȚINUT

- Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cu patogenie complexă, incluzând factori genetici, de mediu, etnici, imunologici.
- Afectarea cea mai frecventă este a femeilor de vârstă fertilă.
- Este caracterizat de producerea de autoanticorpi din cauza unor procese imune complexe, cu implicarea imunității înnăscute și a celei dobândite, care duc la pierderea toleranței la self.
- Cei mai caracteristici sunt anticorpii antinucleari (mai ales anticorpii anti-ADNdc, anti-Sm și anti-proteina P ribozomală).
- Procesele patogenice determină apariția inflamației cronice într-o multitudine de organe și sisteme.
- Afectarea este la nivelurile cutanat, musculo-scheletal, pulmonar, cardiac, renal, al sistemului nervos central, hematologic.
- Leziunile renale, neurologice, cardiovasculare determină prognosticul bolii.
- Există modalități complexe de monitorizare pentru activitatea bolii și evaluarea leziunilor ireversibile.
- Tratamentul este complex, cu utilizarea glucocorticoizilor, a hidroxiclorochinei, imunosupresoarelor, terapiilor biologice.
- Diagnosticul precoce, tratamentul instituit prompt și monitorizarea adecvată au crescut semnificativ speranța de viață a pacienților cu LES.

Bibliografie

1. Feldman CH, Costenbader KH.Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1131-1136
2. Tosounidou S, Bertsias G, Gordon C, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In Johannes WJ Bijlsma, Eric Hachulla (eds.) *EULAR* Textbook on Rheumatic Diseases 2nd ed. London, BMJ Publishing Group Ltd, 2016, p 531-556
3. Ionescu R. Lupusul eritematos sistemic și sindromul antifosfolipidic. În Esențialul în reumatologie,ed. a 3-a, București, Editura Medicală Amaltea, 2022, p. 289-306
4. Laurynenka V, Kottyan LC, Kelly JA, Harley JB. Genetics of systemic lupus erythematosus. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désiréevan der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1166-1172
5. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1251–1262)
6. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1279–1284. 55
7. Gupta S, Kaplan MJ. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1205-1209
8. Mistry P, Nakabo S, O'Neil L, et al. Transcriptomic, epigenetic, and functional analyses implicate neutrophil diversity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(50):25222–25228.
9. Carlucci PM, Purmalek MM, Dey AK, et al. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight.* 2018;3:8.
10. Reeves WH, Zhuang H, Han S. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1198-1203
11. Salmon JE, D'Agati VD. Immunopathology of systemic lupus erythematosus. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen,Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1177-1189
12. Sandhu VK, Weisman MH, Wallace DJ, Torralba K. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen, Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p1147-1161
13. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65:521–530

14. Santacruz J, Pulido S, Arzuaga A, et al. Lupus cystitis, from myth to reality: a narrative review. *Cureus*. 2021;13(12):e20409.

15. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*.2010;31:479–488.

16. Allen D, Fischer A, Bshouty Z, et al. Evaluating systemic lupus erythematosus for lung involvement. *Lupus*. 2012;21:1316–1325.

17. Travis WD, Costabel U, David M, et al, on behalf of the ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–748.

18. Andrade C, Mendonça T, Farinha F, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review. *Lupus*. 2016;25:75–80.

19. Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:467–472.

20. Annangi S, Dammalapati TR, Nutalapati S, et al. Prevalence of pulmonary embolism among systemic lupus erythematosus discharges: a decade of analysis of the National Hospital Discharge Survey. *J Clin Rheum*. 2017;23(4):200–206.

21. Nahia P, Perez MJ, Montero SR, et al. THU0244 Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(suppl 2).

22. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology*. 2006(Suppl 4):iv8–13.

23. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, et al. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythemathosus. *Lupus*. 2005;14:683–686.

24. Rosenbaum E, Krebs E, Cohen M, et al. The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review. *Lupus*. 2009;18:608–612.

25. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007;120:636.

26. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331–2337.

27. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*. 2004;110:399–404.

28. Shoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):77–95.

29. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE— mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(4):214–223.

30. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1168–1172.

31. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599–608

32. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:358–367

33. Huang XY, Magder LS, Petri M. Predictors of incident seizure in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2016;43(3):565–575

34. Rodrigues M, Galego O, Costa C, et al. Central nervous system vasculitis in systemic lupus erythematosus: a case series report in a tertiary referral centre. *Lupus*. 2017;26:1440–1447.

35. Ferreira TS, Reis F, Appenzeller S. Posterior reversible encephalopathy syndrome and association with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:1369–1376.

36. Cui HW, Lei RY, Zhang SG, et al. Clinical features, outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Lupus*. 2019;28:961–969.

37. Fawzy M, Edrees A, Okasha H, et al. Gatrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:1456–1462.

38. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2971–2977.

39. Hallegua DS, Venuturupalli RS. Gastrointestinal and hepatic manifestations, Dubois' Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:415–425.
40. Brewer et al. Gastrointestinal and hepatic disease in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44(1):165–175.
41. Frittoli et al. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100106.
42. Janssens P, Arnaud L, Galicier L, et al. Lupus enteritis: from clinical findings to therapeutic management. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:67
43. Chen Z, Zhou J, Li J, et al. Systemic lupus erythematosus gastrointestinal involvement: a computed tomography-based assessment. *Sci Rep.* 2020;10:6400.
44. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus – old and new. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):784–791.
45. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000078.
46. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
47. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, etal. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2677-2686.
48. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412.
49. Richardson B. Drug-induced lupus.In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1211-1217
50. Jung M, Pope JE, Strand V. Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p. 1220-1225.
51. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus Antonis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:14–25.
52. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736–745.
53. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:713–23
54. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1077–83.
55. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. *J Rheumatol.* 2016;43:552–8.
56. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2011;38:69–78.
57. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*2017;76:1575–82.
58. Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cervera R. Management of non-renal and non–central nervous system lupus lupus. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1227-1233
59. Fanouriakis A, Bertsias G, Dimitrios T. Boumpas DT. Management of renal lupus lupus in Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p1241-1246
60. Hanly JG, Omisade A, Fisk JD. Management of central nervous system lupus.In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1235-1239
61. Rajendran A, Haroun TG, Chaudhary P, Clowse MEB. Systemic lupus erythematosus in pregnant patients and neonatal lupus. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p 1247-1252
62. Dathe K, Hultzsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019:1–7.

63. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, Chambers CD. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology* (Oxford). 2020;59(6):1262-1271.

64. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-485

65. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-556.

66. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheumatic Dis.* 2016;75(5):795–810.

67. Guettrot-Imbert G, Costedoat-Chalumeau N, Tincani A. Pregnancy in rheumatic diseases and the antiphospholipid syndrome. In Johannes WJ Bijlsma, Eric Hachulla (eds.) EULAR Textbook on Rheumatic Diseases 2nd ed., London, BMJ Publishing Group Ltd, 2016, p 577-593

68. Amigo MC, Munther A. KhamashtaMA. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. In Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Josef S. Smolen Désirée van der Heijde, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman (eds). Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2023, p. 1272-1281

69. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1296–1304.

70. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132:1365–71.

SCLEROZA SISTEMICĂ

Laura Groșeanu

Definiție

Scleroza sistemică (SSc) reprezintă o boală multisistemică rară a țesutului conjunctiv, caracterizată de vasculopatie și inflamație, ce determină fibroză tegumentară și afectare viscerală majoră (cardiacă, pulmonară, renală, gastrointestinală). Manifestările clinice și severitatea sunt extrem de variabile și determinate în primul rând de gradul de extindere a afectării cutanate și profilul de autoanticorpi.

Diagnosticul precoce și îmbunătățirea metodelor terapeutice au determinat creșterea supraviețuirii în rândul pacienților cu sclerodermie. Totuși, rămâne una dintre afecțiunile autoimune cu cea mai mare rată de fatalitate. Complexitatea acestei boli prezintă interes în rândul multor specialități, precum reumatologie, imunologie, pneumologie, cardiologie, nefrologie, gastroenterologie și dermatologie.

Date epidemiologice

Scleroza sistemică este o afecțiune rară. Distribuția geografică este variabilă: prevalență ușor mai mare în America de Nord (135/1 000 000 – 443/1 000 000) comparativ cu populația europeană (72/1 000 000 – 339/1 000 000). Rata anuală a incidenței variază între 2,7 și 56 de cazuri/1 000 000[1].

Frecvența de apariție a bolii este mai mare în rândul femeilor comparativ cu al bărbaților, raportul variind, 3,8-15:1. Vârsta la debutul bolii este cuprinsă între 33 și 60 de ani[1].

Etiopatogenie

Etiologia bolii nu este cunoscută. Se consideră că boala are un polimorfism genic, studii recente de genotipare identificând multipli loci de predispoziție[2]. Rolul factorilor genetici este sugerat de agregarea familială a bolii, agregarea în anumite populații (indienii Choctaw din Oklahoma) și agregarea cu alte boli autoimune. Modificările epigenetice sub influența factorilor de mediu (expunerea la substanțe chimice, mai ales la siliciu, implanturi de silicon, infecții virale cu citomegalovirus sau retrovirusuri, citostatice de tipul bleomicinei, pentazocinului) sunt însă considerate mai importante decât locii de predispoziție[3].

Rolul hormonilor sexuali în patogenia bolii a fost evaluat extensiv în numeroase studii, fără rezultate concludente. Un review recent sugerează efectul profibrotic, dar și vasodilatator al estrogenilor[4].

Demonstrarea persistenței celulelor fetale la femeile cu SSc câțiva ani după naștere a sugerează că SSc poate fi considerată o boală grefă-contra-gazdă – teoria microhimerismului fetal. Actualmente se consideră însă că persistența acestor celule este mai degrabă un stimul al sistemului imunitar decât o reală boală grefă-contra-gazdă[4].

Modificările epigenetice ale cromozomului X sau polimorfismul SNP X-linkate (*single nucleotide*) au fost propuse ca fiind responsabile de variabilitatea clinică și prevalența variabilă în rândul celor două sexe[4].

O serie de raportări sugerează debut precoce, prevalență crescută și boală multisistemică severă la populația afro-americană comparativ cu cea europeană[4].

Patogenia SSc este complexă, multifactorială și parțial cunoscută. Există trei procese principale: disfuncția endotelială, anomaliile imunologice și remodelarea tisulară secundară fibrozei, care sunt interrelaționate și se modulează reciproc.

Disfuncția endotelială și leziunea vasculară reprezintă evenimentele inițiale ale bolii. Sunt afectate difuz arteriolele mici și microcirculația: activarea celulelor endoteliale, creșterea expresiei moleculelor de adeziune, apoptoza, necroza capilarelor, proliferarea intimală, ocluzia intimală. Disfuncția vasculară este consecința alterării echilibrului între substanțele vasoconstrictoare (endotelina) și cele vasodilatatoare (NO). Endotelina 1 în cantitate crescută a fost identificată în ser, piele, pulmoni, rinichi, ficat. Are efecte vasoconstrictoare, mitogene, proinflamatorii și profibrotice. Promovează transformarea endotelial-mezenchimală prin inducerea unui fenotip specific de miofibroblaste și determină creșterea sintezei de colagen I și III. La nivel vascular activează moleculele de adeziune (ICAM, VCAM), stimulează proliferarea musculaturii netede vasculare, chemotaxia leucocitelor, amplifică interacțiunea leucocit-fibroblast. Reducerea patului vascular determină ischemie focală (amplificată și de stresul oxidativ), simultan activând răspunsul imun și fibrogeneza[4]. Manifestările clinice secundare suferinței vasculare sunt fenomenul Raynaud, mâinile „pufoase" (*puffy hands*), telangiectaziile, ulcerațiile digitale, hipertensiunea pulmonară, disfuncția miocardică și criza renală sclerodermică.

Disfuncția imună apare și ea precoce. Dovezile că sclerodermia este o boală autoimună constau în multitudinea de autoanticorpi, prezența, în țesuturile afectate, de limfocite T care exprimă receptori oligoclonali pentru antigen, polimorfismul genetic al SSc care este dirijat de gene, ce sintetizează molecule-cheie implicate în răspunsul imun, în mod particular cel dobândit, și eficiența, cel puțin relativă, a terapiilor imunosupresoare[5]. Limfocitele B (LB) intervin prin secreția de autoanticorpi și prezentarea de antigen, secreție de citokine, modularea activării limfocitelor T (LT) și a celulelor dendritice[6]. Infiltratele cu LT din leziunile cutanate sunt triggere de activare a fibroblastelor, mai ales în faza inițială edematoasă[7]. Celulele NK ale pacienților cu sclerodermie au citotoxicitate scăzută (putînd fi corelată cu creșterea incidenței neoplaziilor). Celulele dendritice ale pacienților cu sclerodermie sunt activate specific de TLR (*toll-like receptor*), mai ales în fazele precoce ale bolii. Activarea acestora prin TLR2, 3, 4 determină secreția crescută de citokine și chemokine proinflamatoare (TNF-α, Il-6, Il-12), cu rol în polarizarea răspunsului de tip Th2[8] .

Aproximativ jumătate din pacienții cu SSc au expresie crescută a genelor stimulate de interferon (ISGs), ce poartă numele de „semnătură interferonică". Interferonul ar putea avea efect antiangiogenic, prin alterarea echilibrului între apoptoza celulelor endoteliale și angiogeneză. Activitatea interferonică este semnificativ mai mare la pacienții cu forme difuze față de formele limitate și a fost corelată cu fibroza pulmonară și ulcerațiile digitale[9].

Acumularea de cantități mari de colagen, fibronectină și glicozaminoglicani în țesuturi este etapa finală. Depunerea crescută de colagen a fost demonstrată în derm, rinichi, inimă, plămâni și tractul gastrointestinal și se datorează mai degrabă ratei crescute de sinteză decât scăderii degradării colagenului. Nu este stabilit cu certitudine dacă depunerea excesivă a țesutului conjunctiv este un răspuns anormal la un trigger încă necunoscut sau dacă se datorează expresiei anormale a genelor pentru proteinele matriciale. O serie de citokine și factori de creștere eliberați de celulele imune activate și de celulele endoteliale disfuncționale stimulează expresia genelor pentru colagen (TGF-β – *transforming growth factor beta*, CTGF – *connective tissue growth factor*, FGF – *fibroblast growth factor*, PDGF – *platelet derivated growth factor*, Wnt-β *catenin* etc.) (Fig. 11). Fibroblastele izolate din leziunile pulmonare și cele dermice, în special din dermul reticular, continuă să secrete cantități crescute de colagen pe parcursul mai multor generații *in vitro*. În leziunile dermice precoce predomină tipul III, în special în dermul reticular, dar care evoluează spre un raport normal în leziunile mai vechi. Tipul IV de colagen a fost găsit și el în jurul vaselor. În fibroblaste sunt alterate activitatea sau concentrația factorilor reglatori ai transcripției.

Tabloul clinic

Simptomele inițiale sunt nespecifice, cu durată variabilă, și includ fenomen Raynaud, astenie, fatigabilitate și acuze musculo-scheletale.

EULAR (*European League Against Rheumatism*) și ACR (*American College of Rheumatology*) au validat noile criterii de clasificare a SSc (Tabelul 7)[10]. Spre

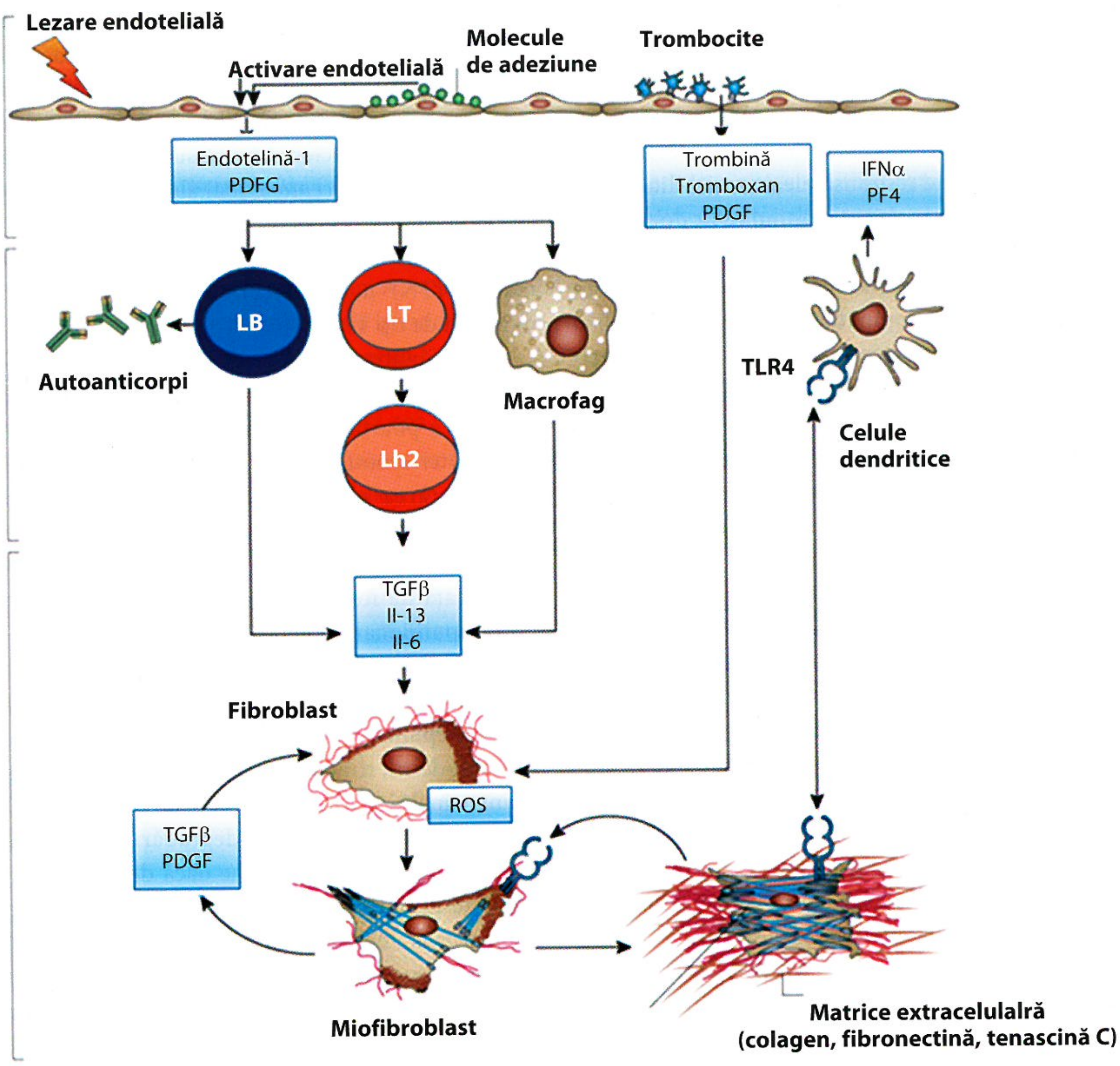

Lezare endotelială
Activare endotelială
Molecule de adeziune
Trombocite
Endotelină-1
PDFG
Trombină
Tromboxan
PDGF
IFNα
PF4
LB
LT
Autoanticorpi
Macrofag
TLR4
Lh2
Celule dendritice
TGFβ
Il-13
Il-6
Fibroblast
ROS
TGFβ
PDGF
Miofibroblast
Matrice extracelulalră
(colagen, fibronectină, tenascină C)

FIGURA 11. Verigile patogenice în SSc.
TGF-β, *transforming growth factor beta;* IL, interleukină; PDGF, *platelet derivated growth factor;* IFN, interferon; PF4, factorul plachetar 4; LB, limfocit B; LT, limfocit T; LTh, limfocit T helper; ROS, radicali liberi de oxigen; TL, receptor *toll-like*

deosebire de criteriile vechi, aceste criterii permit susținerea diagnosticului din stadii precoce cu simptomatologie nespecifică, independent de extinderea afectării cutanate și afectarea specifică de organ.

Tabloul clinic și evoluția ulterioară sunt foarte eterogene. În funcție de extinderea leziunilor tegumentare, se pot diferenția în două subtipuri de boală: SSc cu afectare cutanată limitată și SSc cu afectare cutanată difuză (Tabelul 6). Diferențierea între cele două subtipuri de boală are implicații prognostice legate de afectările viscerale specifice[11]

Fenomenul Raynaud este prezent la peste 90% dintre pacienți[12]. Este un sindrom vasospastic trifazic (paloare, cianoză și roșeață) la nivelul degetelor de la mâini și picioare, după expunerea la frig sau emoții intense. Ocazional, este posibil să apară la pavilionul auricular sau la vârful nasului. În mod normal, episoadele sunt autolimitate, dar în condiții de ischemie prelungită este posibil să apară necroze sau ulcerații, localizate cu predilecție în pulpa degetelor[12].

Ulcerațiile ischemice digitale sunt o complicație frecventă a bolii, afectează 35-60% dintre pacienți, fiind o caracteristică relativ precoce a evoluției. Sunt recurente, multiple și de regulă foarte dureroase, iar vindecarea lentă are un impact funcțional considerabil. Frecvent se suprainfectează, putându-se complica cu osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. În afara disfuncției vasculare, în apariția ulcerațiilor cutanate pot fi implicați și alți factori: traumatismele locale, infecțiile, calcinoza și modificările tegumentare (tegumentele în tensiune ale zonelor cu contracturi) (Fig. 12)[13]. Ulcerațiile digitale sunt predictive pentru alte ulcerații digitale, hipertensiunea pulmonară, mortalitatea crescută[13].

Afectarea cutanată constituie marca bolii. Modificările tegumentare constau inițial în edemațierea

TABELUL 6. **Caracteristicile celor două subseturi de boală**

SSc cu afectare cutanată difuză	SSc cu afectare cutanată limitată
Modificări tegumentare difuze la nivelul membrelor, afectarea feței, trunchiului, abdomenului	Modificări tegumentare limitate la nivelul degetelor, extremităților distale ale membrelor (nu depășesc cotul, genunchiul), feței, dar fără implicarea trunchiului sau abdomenului
Fenomen Raynaud care precede scurt timp sau debutează concomitent (chiar ulterior) cu afectarea cutanată sau a altor organe	Durata îndelungată a sindromului Raynaud până la apariția manifestărilor non-Raynaud, progresie lentă a bolii
Telangiectazii și calcinoză – rareori, tardiv	Telangiectazii și calcinoză – comune
Apariția precoce, frecventă, a bolii interstițiale pulmonare, crizei renale sclerodermice, afectării gastrointestinale difuze și afectării miocardice	Apariția tardivă a hipertensiunii pulmonare (cu sau fără interesare interstițială pulmonară), a nevralgiei trigeminale
Anticorpi anti-topoizomeraza I (antiSCL-70)	Anticorpi anti-centromer (70-80%)
Prognostic prost, mortalitate 40-60% la 10 ani	Prognostic bun, supraviețuire peste 70% la 10 ani *entitate distinctă – sindromul CREST (Calcinoză + Raynaud + disfuncție Esofagiană + Sclerodactilie + Telangiectazii)

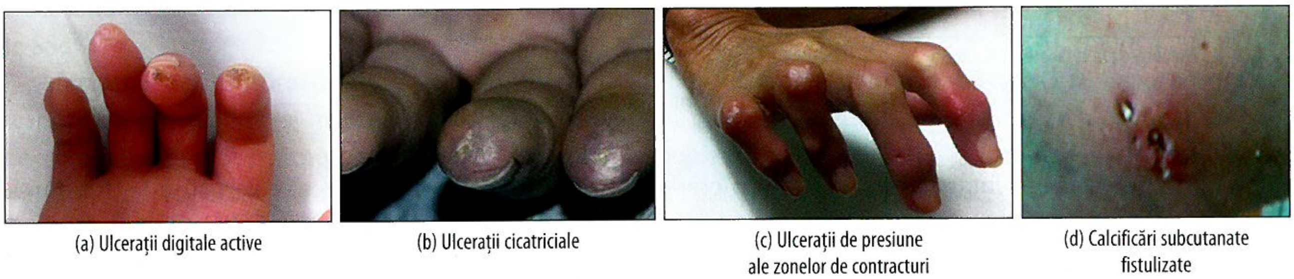
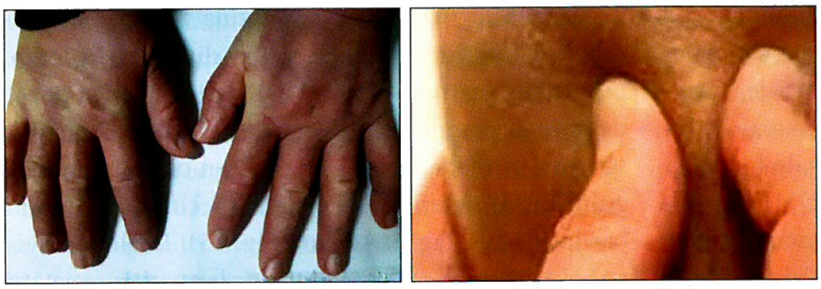
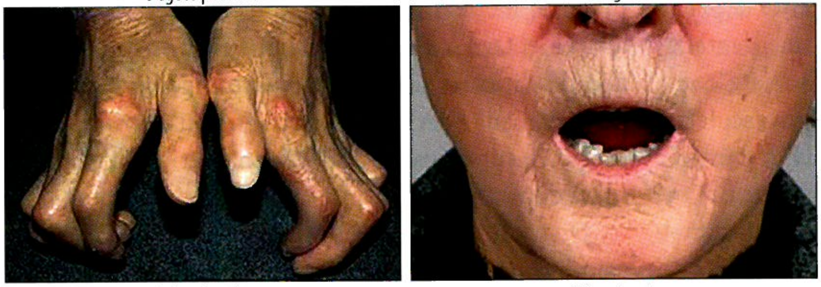

(a) Ulcerații digitale active
(b) Ulcerații cicatriciale
(c) Ulcerații de presiune ale zonelor de contracturi
(d) Calcificări subcutanate fistulizate

FIGURA 12. Ulcerații digitale (a) active, (b) cicatriciale („mușcătură de șoarece"), (c) mecanice, (d) calcificări subcutanate fistulizate.


Degete pufoase
Indurare tegumentară


Sclerodactilie
Microstomie

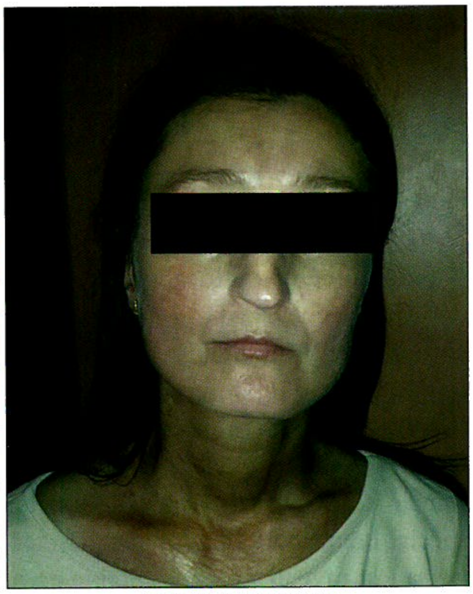
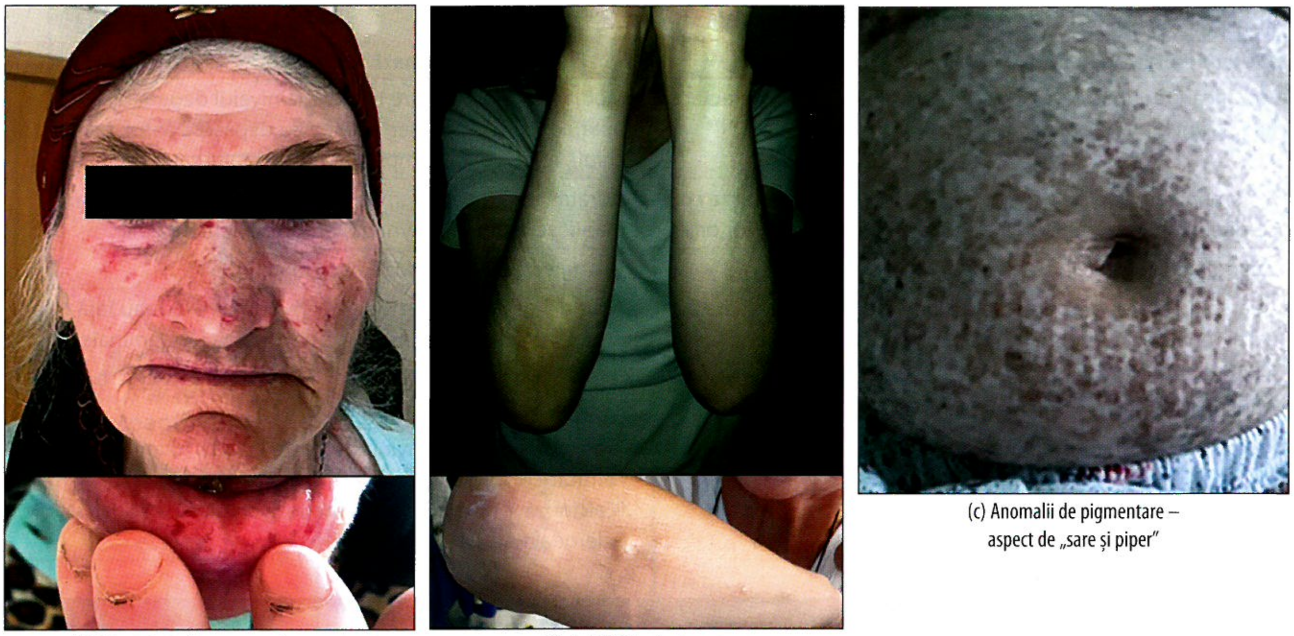

Faceies de icoană bizantină

FIGURA 13. Modificările tegumentare în diverse faze de evoluție a bolii

acestora (faza edematoasă), urmată de indurarea și infiltrarea (faza indurativă) și, în final, de atrofia tegumentului (faza atrofică). Modificările cutanate au evoluție centripetă: degete, apoi mâini/antepicioare, antebrațe/gambe, brațe/coapse, ulterior afectează fața, trunchiul, abdomenul[14]. Tranziția între cele trei faze este variabilă, maximul afectării cutanate fiind atins de regulă în primii 3-5 ani de evoluție. În stadiile inițiale, pacienții acuză prurit, se diminuează pilozitatea, edemul subcutanat acral determinând aspectul de degete/mâini pufoase ("puffy hands"). În dinamică, tegumentul inițial edemațiat capătă un aspect ceros, rigid, cu pierderea elasticității, ștergerea pliurilor și aderarea la planurile profunde. Afectarea tegumentelor mâinii reduce mobilitatea în articulațiile interfalangiene, mâna căpătând aspectul de gheară. La față se remarcă ștergerea pliurilor tegumentare de pe frunte, nasul subțiat, buzele subțiate, ce împiedică deschiderea largă a gurii (microstomie), pliurile radiare periorale (fața cu aspectul de „icoană bizantină") (Fig. 13). Progresia



(a) Teleangiectazii cutanate și mucoase

(b) Calcificări subcutanate

(c) Anomalii de pigmentare – aspect de „sare și piper"

FIGURA 14. Manifestări cutanate diverse

rapidă a manifestărilor cutanate se asociază cu creșterea incidenței afectărilor viscerale. După o evoluție îndelungată, tegumentul se atrofiază, devenind mai moale, dar aderent la planurile profunde, reapar foliculii piloși, mimând ameliorarea bolii[15].

Alte modificări tegumentare includ anomalii ale pigmentării, telangiectazii și calcificări subcutanate. Anomaliile de pigmentare constau în zone de hiperpigmentare (mai ales în teritoriile de indurare), depigmentări regionale sau alternanța zonelor de hiper- și hipopigmentare (cu aspect de „sare și piper") (Fig. 14)[15].

Telangiectaziile pot apărea atât pe mucoase, cât și pe tegument, cu localizări preferențiale pe față, torace și palme (Fig. 14). Sunt mai frecvente la pacienții cu boală limitată. Impactul lor este mai degrabă estetic, în studiile observaționale fiind asociate constant cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Calcificările, depozitele tisulare de cristale de pirofosfat de calciu, apar mai ales la nivelul degetelor, în special la extremitatea lor distală, dar și periarticular sau la nivelul proeminențelor osoase. Ocazional, pot deveni coalescente (*tumoral calcinosis*), mai ales la nivelul feselor, al regiunii ischio-gluteale, coatelor (Fig. 14). Uneori este posibil să fistulizeze, lăsând să se scurgă o substanță păstoasă albă, sau să se suprainfecteze. Calcificările sunt ușor de evidențiat radiologic. În evoluție, din cauza ischemiei cronice, este posibilă resorbția structurilor osoase și a părților moi de la nivelul falangelor distale (acroosteoliza)[16].

Afectarea gastrointestinală - poate fi prezentă pe tot tract gastrointestinal, de la cavitatea bucală până la rect. Aceasta este consecința atrofiei musculaturii netede (secundară anomaliilor microcirculației), factorilor neurogeni și fibrozei mucoasei[14].

La nivelul cavității bucale, xerostomia, limitarea aperturii bucale, subțierea buzelor reprezintă probleme frecvente. Cumulate, pot duce la boală periodontală, probleme de masticație, pierderea dinților și afectarea nutriției. Afectarea esofagiană este aproape universală, prin afectarea musculaturii netede din cele 2/3 inferioare, și determină disfagie și pirozis prin reflux gastro-esofagian. Esofagita de reflux poate determina complicații precum eroziuni și sângerări, stricturi și metaplazie Barrett. Dismotilitatea esofagului distal determină aspectul specific la tranzitul baritat de „esofag de sticlă" (Fig. 15). Boala esofagiană și evacuarea gastrică lentă duc la apariția sațietății precoce, balonare, greață și vărsături. Ocazional pot apărea ectazii vasculare gastrice cu distribuție radială, modificare cunoscută ca „stomac cu aspect de pepene roșu" (GAVE - *gastric vascular antral ectasia*) (Fig. 15), sursă frecventă de anemie feriprivă neexprimată clinic prin hematemeză/melenă[17].

Dismotilitatea intestinului subțire poate să fie asimptomatică sau să cauzeze pseudoobstrucție cronică, manifestată prin distensie severă, durere abdominală și vărsături. Scăderea peristaltismului, cu stază enterală, poate duce la proliferare bacteriană și sindrom de malabsorbție, manifestat prin meteorism, durere abdominală, diaree, scădere ponderală și malnutriție. SSc afectează și intestinul gros, și rectul: apar diverticuli cu bază largă de implantare, cu localizare predominant pe colonul transvers și cel descendent, volvulus sau incontinență fecală, ca urmare a fibrozei sfincterului rectal[18].

Insuficiența pancreatică exocrină este frecventă și contribuie la denutriția cronică a pacienților. Ficatul este afectat rareori în sclerodermie. Există o asociere

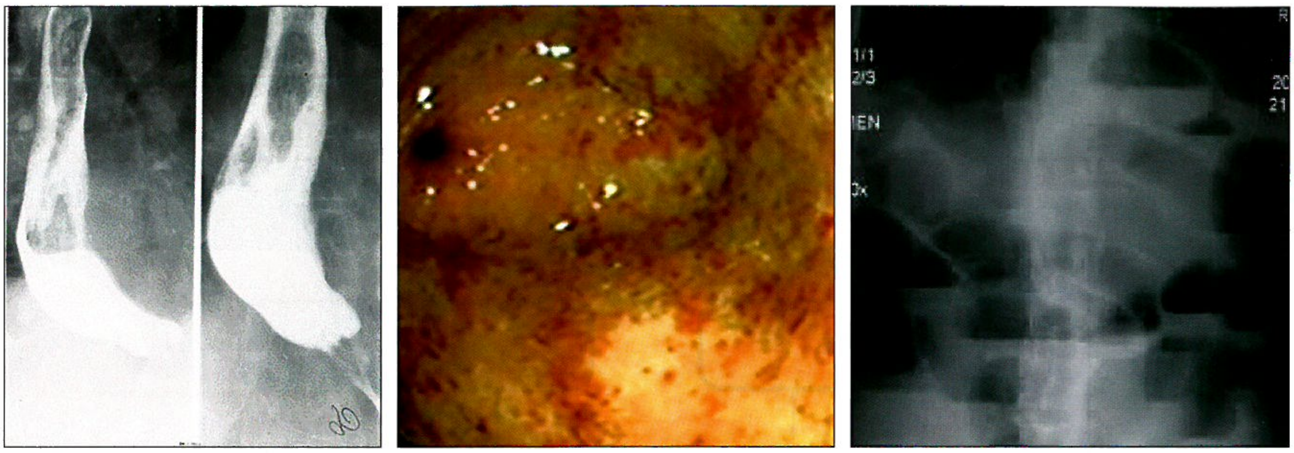

Esofag cu aspect de „baghetă de sticlă" · Telangiectazii antrale (aspect endoscopic) · Aspect radiologic de pseudoobstrucție intestinală

FIGURA 15. Aspecte imagistice ale afectării gastrointestinale în SSc

între colangita biliară primitivă și forma limitată de SSc[19].

Afectarea musculo-articulară – manifestările nespecifice ca mialgiile și artralgiile sunt unele dintre cele mai precoce simptome ale SSc. În cazul *overlap* SSc pot apărea afectarea reumatoid-*like* deformantă, pozitivarea factorului reumatoid și anticorpii anti-peptidă ciclică citrulinată[14]. Durerea la mobilizarea articulară poate fi acompaniată de crepitații, din cauza inflamației și fibrozei tecii tendoanelor la nivelul gleznelor, pumnului, genunchiului. Crepitațiile tendinoase sunt mai frecvente la pacienții care asociază anticorpi anti-ARN polimeraza III și considerate factor de prognostic negativ, fiind asociate cu risc crescut de criză renală sclerodermică[20]. Contracturile articulare sunt marca bolii severe, avansate și au un considerabil impact funcțional. În stadiile tardive apar slăbiciunea, apoi atrofia musculară, secundare contracturilor articulare, decondiționării fizice și, uneori, malnutriției. Mai ales la pacienții cu SSc difuză este posibil să apară creșterea modestă a creatinkinazei (CK) serice; afectarea musculară importantă este rară și asociată sindroamelor *overlap* cu miozite, cu anticorpi anti-U1-RNP, anti Pm-Scl sau anti-fibrilarină[21].

Afectarea pulmonară reprezintă actualmente cauza principală de morbiditate și mortalitate la pacienții cu SSc. Cele două afectări majore pulmonare sunt pneumopatia interstițială și hipertensiunea arterială pulmonară. Pneumonia de aspirație, emfizemul, afecțiunile pleurale (fibroza pleurală, pleureziile, pneumotoraxul spontan), hemoptiziile secundare telangiectaziilor, pneumonia în organizare, fibroelastoza pleuro-parenchimatoasă, reprezintă complicații relativ rare[22].

Prevalența bolii pulmonare interstițiale este variabilă, în funcție de definiție; în registrul EUSTAR, în care afectarea pulmonară interstițială este definită pe baza radiografiei pulmonare, apare la 35% dintre pacienții cu afectare cutanată limitată și la 53% dintre cei cu forme cutanate difuze. În majoritatea cazurilor, afectarea pulmonară interstițială apare precoce în primii 2 ani de la diagnosticare[14]. Factorii de risc pentru dezvoltarea bolii pulmonare interstițiale sunt forma cutanată difuză a SSc, progresia rapidă a afectării cutanate, etnia afro-americană, istoricul de fumat, sexul masculin, durata scurtă a bolii, vârsta mai înaintată la debutul bolii și prezența anticorpilor anti-Scl-70[23]. Dată fiind prevalența crescută, apariția precoce și mortalitatea ridicată, diagnosticul precoce este extrem de important pentru tratamentul adecvat. Consensul European recomandă screeningul tuturor pacienților cu SSc la evaluarea inițială, prin anamneză, examenul fizic, probe funcționale respiratorii și tomografie computerizată cu rezoluție înaltă. Simptomatologia este nespecifică (scăderea toleranței la efort, dispnee, dureri toracice, tuse) și apare tardiv. La examenul obiectiv pot fi evidențiate raluri crepitante bazal bilateral[23]. Probele funcționale respiratorii obiectivează sindrom restrictiv [scăderea capacității vitale forțate (CVF), scăderea capacității pulmonare totale (CPT), creșterea indicelui Tiffneau], însoțit de scăderea precoce a factorului de transfer alveolo-capilar (DLCO), însă standardul de aur pentru diagnosticul precoce este tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (HRCT). Tiparul uzual este cel de pneumopatie interstițială nespecifică (PINS), mult mai rar cel de pneumopatie interstițială uzuală (PIU)[22].

Un sistem simplu de stratificare a severității utilizând probele funcționale respiratorii șigradul de extensie la HRCT, elaborat de Goh și colab., poate fi folosit pentru a stabili severitatea și, implicit, pentru a stratifica decizia de inițiere a tratamentului[23] (Fig. 16).

Evoluția afectării pulmonare interstițiale este variabilă: majoritatea (67%) progresează lent, cu perioade de stabilitate/ameliorare care alternează cu perioade de declin. 30% dintre pacienți progresează însă rapid,

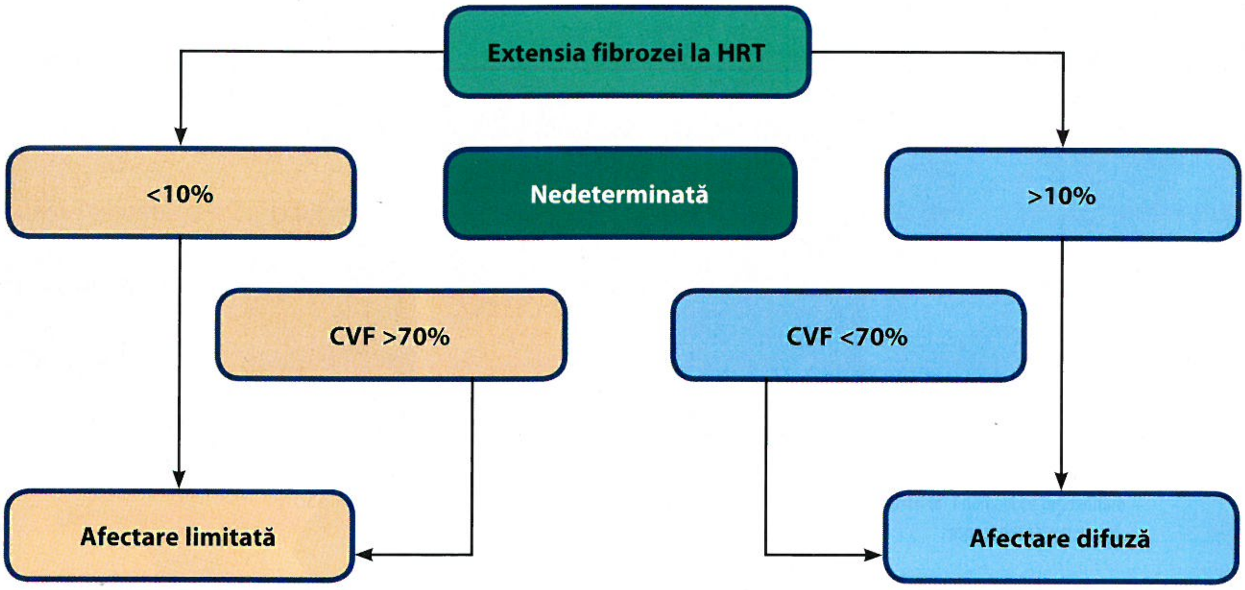


FIGURA 16. Algoritmul de stratificare a severității afectării pulmonare interstițiale

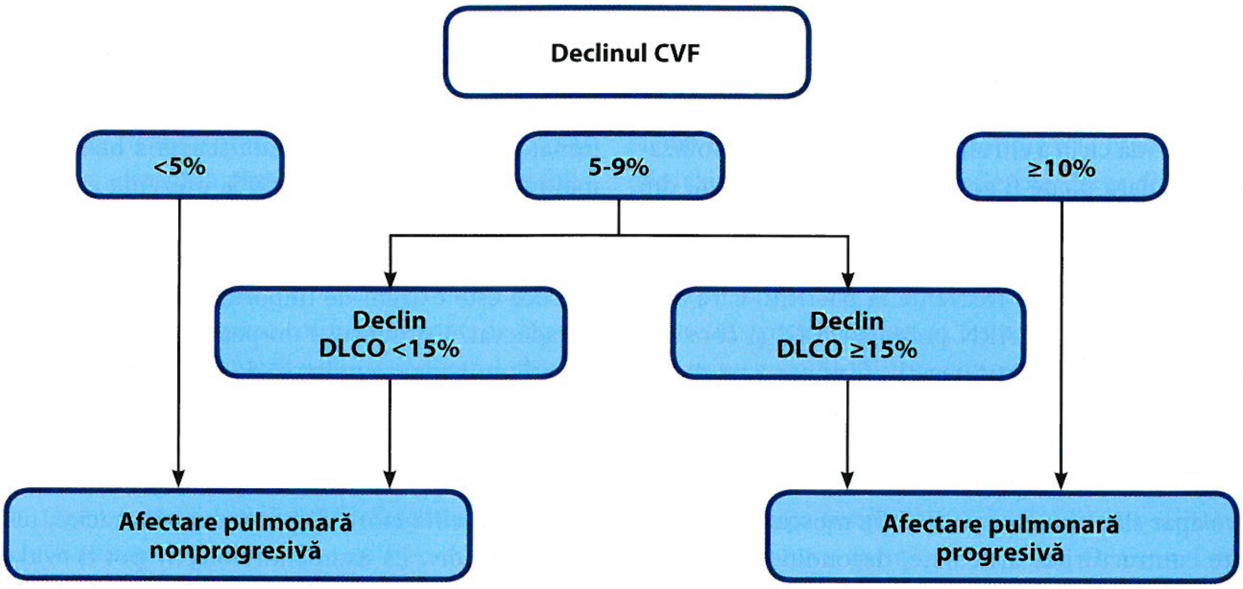

Declinul CVF
<5%
5-9%
≥10%
Declin DLCO <15%
Declin DLCO ≥15%
Afectare pulmonară nonprogresivă
Afectare pulmonară progresivă

FIGURA 17. Algoritmul de monitorizare a progresiei afectării pulmonare

cu declinul rapid moderat/semnificativ al parametrilor respiratori. Frecvența monitorizării (Fig. 17) depinde de asocierea factorilor de risc pentru progresie: afectarea cutanată difuză, anticorpii anti-SCL70, vârsta avansată, CVF inițial scăzută, extensia la HRCT inițială >30%[23].

Prevalența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu SSc variază între 8 și 12% din cazuri[24]. Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) de tip 1 (precapilară) reprezintă afectarea pulmonară vasculară pură din SSc și caracterizează stadiul tardiv al subsetului limitat după o evoluție prelungită a bolii. Sunt cunoscuți o serie de factori de risc pentru apariția HTAP, precum densitatea capilară redusă la capilaroscopie, durata fenomenului Raynaud peste 3 ani, sexul masculin, scăderea izolată a DLCO, cu valori normale ale volumelor pulmonare, numărul mare de telangiectazii, anticorpii anti-centromer și anti-topoizomerază[25]. Pacienții cu SSc pot dezvolta însă și hipertensiune pulmonară postcapilară (grup 2), asociată afectării cardiace, sau hipoxică (grup 3), secundară afectării pulmonare interstițiale. Diferențierea între subgrupuri stratifică indicația de terapii vasodilatatoare specifice pulmonare[24]. Simptomatologia include dispnee, fenomene de insuficiență ventriculară dreaptă, durere toracică sau sincopă[14].

Prognosticul și răspunsul la tratament sunt mai reduse față de pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, durata medie de supraviețuire fiind estimată la 3 ani[26]. În aceste condiții, este important screeningul adecvat al pacienților, în funcție de simptomatologie și ecocardiografia transtoracică, cel puțin o dată pe an[14]. Algoritmul DETECT este un instrument de screening util și validat, ce permite

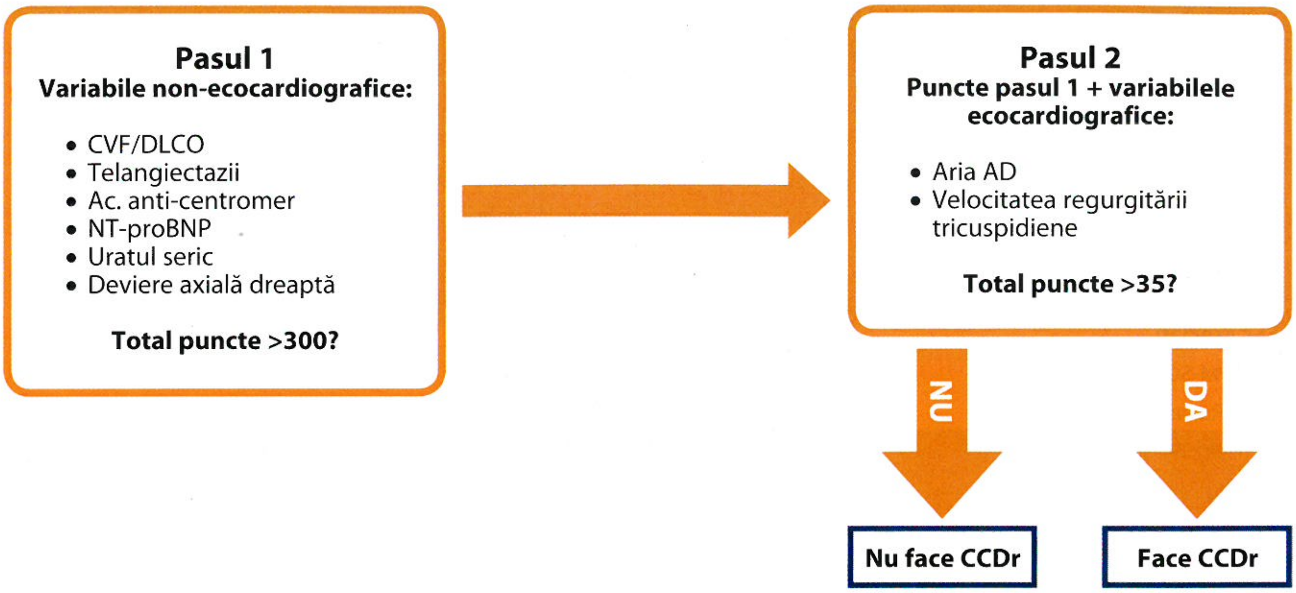


FIGURA 18. Algoritmul DETECT
CVF, capacitatea vitală forțată; DLCO, factorul de difuziune alveolo-capilar; CCDr, cateterism cardiac drept.

selectarea pacienților care necesită cateterism cardiac, pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune pulmonară (Fig. 18). Cauze rare, particulare, de hipertensiune pulmonară, pot fi boala tromboembolică pulmonară sau boala venoocluzivă pulmonară (angiomatoza capilară pulmonară)[14].

Afectarea cardiacă este comună, însă subdiagnosticată. Pot fi afectate toate structurile cardiace, microvascularizația coronariană și țesutul de conducere. Afectarea cardiacă este consecința interacțiunii dintre boala microvasculară, un grad redus de inflamație și fibroza consecutivă[27]. Sunt afectați mai frecvent pacienții cu formele cutanate difuze, afectarea cutanată rapid progresivă, Ac anti-U3-RNP, *overlap* cu miozite[14].

Manifestările clinice includ dispnee progresivă de efort, palpitații, vertij, sincopă, dureri toracice, manifestări de insuficiență cardiacă dreaptă/stângă acută sau cronică. Disfuncția diastolică este cea mai frecventă anomalie[14]. Disfuncția sistolică monoventriculară sau globală este mai rară, mai frecvent apar una sau mai multe zone segmentare de hipochinezie. Disfuncția ventriculară dreaptă este considerată o anomalie primară, independentă de existența hipertensiunii arteriale pulmonare[28].

Anomaliile de ritm și conducere sunt secundare fibrozei țesutului excitoconductor, proces care poate fi independent de fibroza miocardică. Cel mai frecvent este implicat nodul sino-atrial. Este posibil să apară tulburări de conducere, bradiaritmii, tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare[14].

Afectarea valvulară nu este de regulă o manifestare intrinsecă a bolii. Afectarea pericardică este rară, însă sunt descrise pericardite exsudative/fibroase/fibrinoase, tamponada cardiacă sau pericardite constrictive[14].

Afectarea renală la pacienții cu SSc este rară. Criza renală sclerodermică este manifestarea specifică bolii (14% la cei cu SSc difuză, 2% pentru SSc limitată), în timp ce nefropatia interstițială și afectarea glomerulară constituie excepții, mai frecvente la cei cu *overlap* cu lupus eritematos sau vasculite ANCA pozitive[14]. Criza renală sclerodermică este definită ca hipertensiune accelerată și/sau insuficiență renală progresivă[29]. Se mai pot asocia variabil: anemie hemolitică microangiopatică, modificări retiniene compatibile cu HTA malignă, hematurie recent instalată (cu excluderea altor cauze), edem pulmonar, oligo-/anurie[30]. Factorii de risc pentru criza renală sunt forma cutanată difuză de SSc, afectarea cutanată rapid progresivă, primii patru ani de evoluție a bolii, sezonul rece și expunerea prelungită la frig, folosirea de doze mari de corticosteroizi sau ciclosporină, evenimente cardiace recente (pericardită lichidiană, insuficiență cardiacă), sarcina și prezența anticorpilor anti-ARN polimeraza III[14]. În 10% din cazuri pot apărea crize renale normotensive[14]. 55-65% dintre pacienți necesită dializă în episodul acut (3-18 luni), dar mai puțin de jumătate rămân dependenți de dializă[31]. În 20% din cazuri, poate constitui manifestarea de debut a bolii[14].

Afectarea neurologică este rară, implicând mai degrabă sistemul nervos periferic sau cel autonom (nevralgie trigeminală, de glosofaringian, neuropatii periferice, disfuncții vegetative responsabile de hipotensiunea posturală sau dismotilitatea intestinală)[14]. Alte manifestări clinice frecvente includ depresia, disfuncția sexuală, hipotiroidia. Studiile au demonstrat că pacienții cu SSs au risc mai mare de malignități (plămân, piele, esofag, ficat), în special cei ce asociază anticorpi anti-ARN polimeraza III[32].

TABELUL 8. Frecvența și corelațiile clinice ale principalilor anticorpi specifici

Autoanticorp	Frecvența (%)	Asocieri clinice
SSc specifici		
Anticentromer	30	Forme cutanate limitate, ischemie digitală, HTP
Anti topoizomerază (SCL-70)	20	Forme cutanate difuze, boală interstițială pulmonară
Anti ARNIII polimeraza	10	Criză renală, afectare cutanată difuză
Anti U3RNP	5	Hipertensiune pulmonară, boală scheletală
Anti Th/To	5	Boală cutanată limitată, boală interstițială pulmonară
SSc asociați		
Anti PM-SCL	5	*Overlap* cu miozită
Anto Ro, anti La	5	Sjögren secundar
Anti UIRNP	5	Degete pufoase, overlap cu boală mixtă țesut conjunctiv
Anti Ku	<5	*Overlap* cu lupus eritematos, miozită
Anti Jo-I și alte antisintetaze	<5	*Overlap* cu miozită
Antifosfolipide	variabil	Ischemie digitală
Antimitocondriali	<5	*Overlap* cu ciroză biliară
Anti UII/UI2		Boală interstițială pulmonară
Anti Nor-90		Afectare pulmonară

Investigațiile paraclinice

Anomaliile imunologice sunt reprezentate de hipergamaglobulinemie, factorul reumatoid, crioglobuline. Sindromul inflamator și hipocomplementemia sunt considerați factori de prognostic negativ[33]. 90% dintre pacienți au anticorpi antinucleari pozitivi. Tipul, frecvența și asocierea clinică a diverșilor anticorpi specifici bolii sunt descrise în Tabelul 8[34].

Capilaroscopia unghială este o metodă neinvazivă, validată, utilă în diagnosticul diferențial (primar/secundar) al sindromului Raynaud, diagnosticul precoce al SSc, ce permite evaluarea calitativă sau semicantitativă a alterărilor microvasculare. Modificările specifice SSc sunt megacapilare, hemoragii capilare, scăderea densității capilare, ramificații capilare (neovascularizație) și dezorganizarea arhitecturii normale (Fig. 19)[35].

Evaluarea afectării cardiace și a hipertensiunii pulmonare

BNP și NT-pro-BNP sunt utili pentru screeningul, diagnosticul și prognosticul hipertensiunii pulmonare și ale afectării cardiace globale în SSc. Valorile troponinei și ale enzimelor cardiace nu cresc de regulă în cazul afectării cardiace de tip miocardofibroză, ci doar în caz de miocardită[14]. Electrocardiograma este utilă pentru evidențierea tulburărilor de ritm și de conducere, a semnelor de suprasolicitare atrială/ventriculară dreaptă, a modificărilor nespecifice de polarizare, a microvoltajului QRS sugestiv pentru miocardofibroză[14].

Ecocardiografia Doppler permite evaluarea uzuală a disfuncției sistolice, diastolice a ventriculului drept sau stâng, a pericardului, a bolii valvulare și screeningul hipertensiunii pulmonare[28].

PET/SPECT (*positron emission tomography scanning*) cu stimuli vasoactivi/substanțe de contrast și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cardiacă (Fig. 20) reprezintă metodele de elecție pentru diagnosticul precoce al afectării cardiace[28].

Cateterismul cardiac drept reprezintă standardul de aur pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare. Cateterismul trebuie efectuat pentru excludere și pentru încadrarea hipertensiunii pulmonare în grupuri specifice și alegerea strategiilor terapeutice[28].

Diagnosticarea hipertensiunii pulmonare impune și efectuarea investigațiilor pentru excluderea altor cauze de dispnee: probe funcționale respiratorii, CT toracică cu rezoluție înaltă, scintigrafie de ventilație-perfuzie, angio-CT.

Evaluarea afectării pulmonare include efectuarea probelor funcționale respiratorii, ce evidențiază sindrom restrictiv (reducerea capacității pulmonare totale și a capacității vitale forțate) și alterarea difuziunii alveolo-capilare. Scăderea DLCO este considerată unul dintre dintre cele mai sensibile semne ale afectării pulmonare. Se recomandă explorarea funcțională respiratorie de screening la toți pacienții cu SSc, monitorizarea ulterioară la intervale regulate de timp, 3-6 luni, mai ales în primii 5 ani de evoluție a bolii[36].

Lavajul bronhoalveolar în faza de alveolită fibrozantă evidențiază creșterea celularității, cu sporirea numărului de neutrofile, eozinofile și mastocite[36]. Această metodă de investigație, alături de biopsia pulmonară, nu mai sunt incluse în evaluarea uzuală a pacienților, fiind utilizate mai degrabă în scopuri de cercetare și pentru excluderea patologiilor

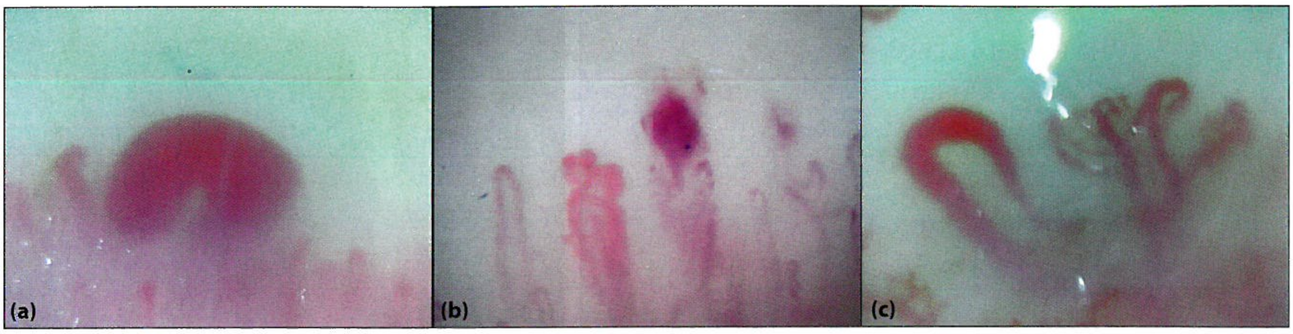


FIGURA 19. Aspecte capilaroscopice specifice în SSc: megacapilar (a), hemoragii capilare (b), zone avasculare întinse și neoangiogeneză (c)

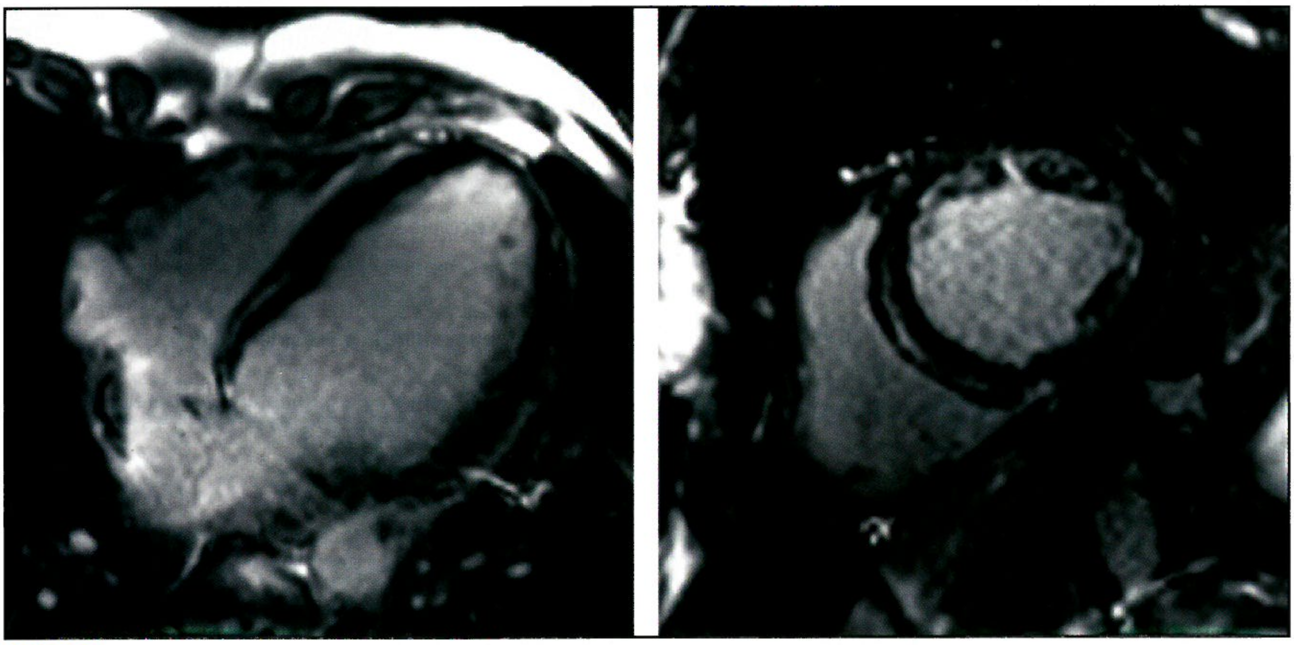


FIGURA 20. Aspecte ale afectării cardiace. IRM cardiacă – aspect de *late-enhacement* cu gadoliniu, de tip fibroză neregulată (*patchy*)

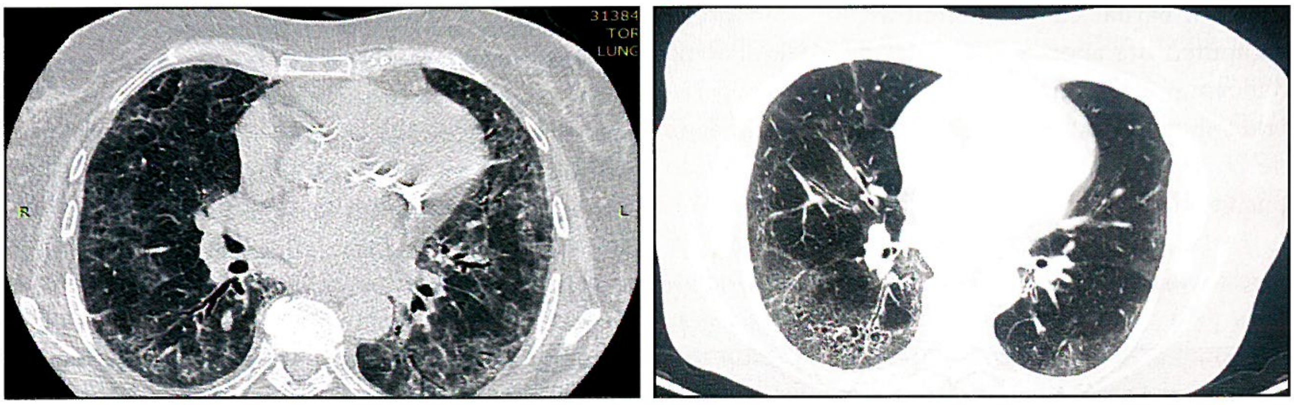


FIGURA 21. Aspecte imagistice pulmonare (HRCT)

asociate. Radiografia pulmonară standard are sensibilitate și specificitate scăzute în depistarea stadiilor inițiale ale pneumopatiei interstițiale. Un diagnostic precoce se poate obține prin tomografia computerizată de rezoluție înaltă. Aceasta relevă infiltrate interstițiale cu aspect de „sticlă mată“ în regiunile bazale și subpleurale, bronșiectazii de tracțiune, benzi fibroase caracteristice tiparului de pneumonie interstițială nespecifică (Fig. 10), dezorganizare arhitecturală difuză, benzi dense de fibroză, modificări chistice/cavitare cu aspect de „fagure de miere“ în tiparul de pneumonie interstițială uzuală[36].

Biopsia cutanată are valoare limitată în condițiile noilor criterii de clasificare, ce permit diagnosticul precoce, fiind efectuată doar în scopuri de cercetare. În stadiile inițiale ale bolii poate evidenția depunerea de colagen I, III, glicozaminoglicani, fibronectină în derm și infiltrat inflamator perivascular și interstițial. În stadiile atrofice se evidențiază atrofie epidermică și pierderea apendicilor dermici[37].

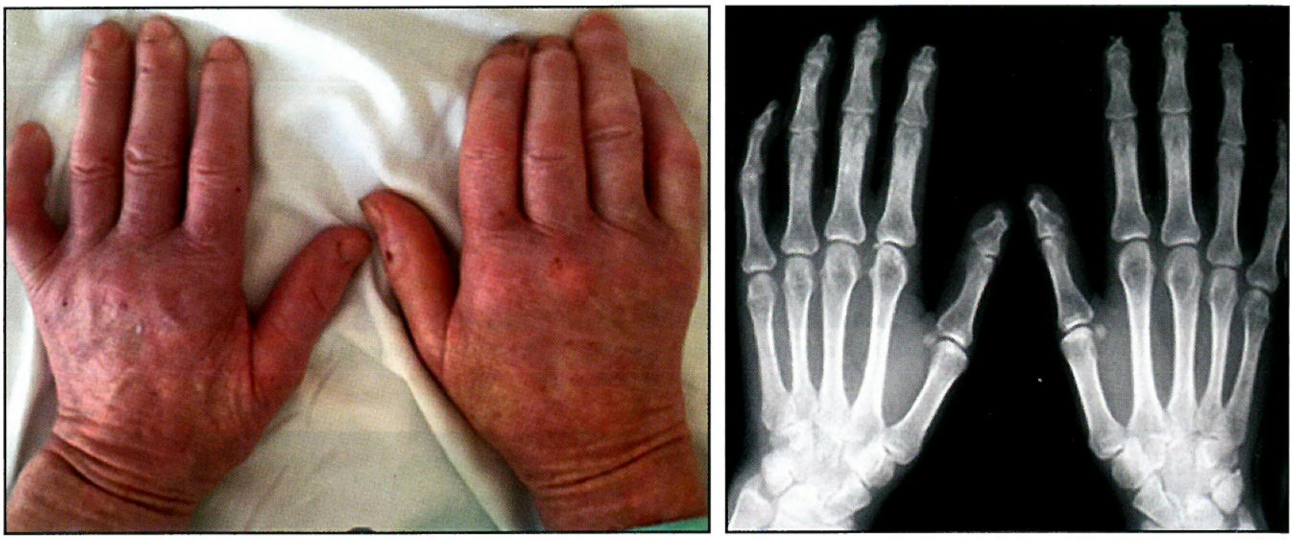


FIGURA 22. Aspecte clinice și radiologice de acroosteoliză

Evaluarea afectării gastrointestinale – tranzitul baritat poate evidenția tulburări ale peristalticii și unele complicații (stricturi, ulcere esofagiene). În stadiile avansate, imaginea radiologică tipică este cea de „tub de sticlă" (Fig. 16), esofagul fiind dilatat și complet lipsit de peristaltism. Endoscopia gastroesofagiană permite obiectivarea esofagitei erozive, stricturilor, dilatației gastrice, metaplaziei Barrett, telangiectaziilor mucoasei antrale (*watermelon stomach* – „stomac cu aspect de pepene roșu") (Fig. 15). Manometria esofagiană este considerată cea mai importantă metodă de diagnostic precoce al afectării esofagiene[17].

Explorarea intestinului se realizează în primul rând prin radiografia abdominală simplă (Fig. 15), tranzitul baritat cu dublu contrast sau tomografia computerizată abdominală. Se evidențiază dilatația duodenului și a jejunului proximal, cu scăderea peristaltismului și staza substanței de contrast, aspectul de valvule comprimate, chisturile pneumatoide sau pneumoperitoneul[18].

Malabsorbția poate fi obiectivată prin testul de digestie în scaun. Proliferarea bacteriană se evidențiază prin culturi din aspiratul jejunal. Alternativa mai simplă, dar mai costisitoare, o oferă testul respirator cu D-xiloză marcată cu carbon radioactiv (^{14}C-D-xiloză), cu sensibilitate și specificitate foarte bune, sau testul respirator cu hidrogen[18].

Disfuncția colonică se evaluează de regulă prin radiografie abdominală pe gol și irigografie cu dublu contrast sau colonoscopie, care pot evidenția dilatație, hipotonie, diverticuli și saculații. Manometria anorectală și ecografia endoluminală aduc informații suplimentare privind alterarea structurilor anorectale[19].

TABELUL 7. **Criteriile de clasificare a SSc[10]**

Îngroșare tegumentară proximal de metacarpo-falangiene	9
Îngroșare tegumentară la nivelul degetelor	
Degete „pufoase"	2
Sclerodactilie (îngroșarea tegumentară a degetelor distal de metacarpo-falangiene)	4
Leziuni ale pulpei degetelor:	
• Ulcerații digitale	2
• Cicatrici stelate	3
Telangiectazii	2
Anomalii specifice la capilaroscopia unghială	2
Hipertensiune pulmonară	2
Boală interstițială pulmonară	2
Fenomenul Raynaud	3
Autoanticorpi (anti-topoizomeraza 1, anti-centromer sau anti-ARN polimeraza III)	3

Evaluarea afectării musculo-articulare

Radiografia osoasă poate evidenția osteopenie, resorbție osoasă (acroosteoliză) și calcificări subcutanate (Fig. 22). Ecografia musculo-scheletală și IRM sunt investigații complementare pentru evaluarea sinovitei, tenosinovitei, mult mai rar a eroziunilor articulare[20].

Diagnosticul de criză renală sclerodermică se bazează pe evidențierea retenției azotate rapid progresive. Sumarul de urină este de regulă minim modificat, cu proteinurie minimă, hematurie microscopică și cilindri granuloși. Ocazional apare anemia hemolitică microangiopatică, cu schizocite și reticulocitoză[14].

Diagnostic. Clasificare

Diagnosticul este susținut pe baza criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2013, dacă sunt îndeplinite mai mult de 9 puncte din criteriile prezentate în Tabelul 7.

În afara celor două subseturi distincte de boală (Tabelul 6), mai sunt definite următoarele entități: sclerodermie *sine scleroderma* (sine SSc) și scleroză sistemică *overlap* (overlap SSc). *Sine* SSc, patologie subdiagnosticată, asociază sindromul Raynaud cu reactivitatea anticorpilor specifici și minimum o afectare tipică de organ. Pacienții cu SSc *overlap* îndeplinesc criteriile de clasificare ca SSc, dar frecvent asociază și elemente clinice comune altor patologii autoimune (miozită, lupus, poliartrită, vasculită)[10].

Asocierea sindromului Raynaud cu edemul digital (*puffy fingers*) constituie un semnal de alarmă cu indicație de screening imunologic al anticorpilor specifici și examinare capilaroscopică, pentru a stabili diagnosticul de SSc precoce (VEDOSS – *very early diagnosis of systemic sclerosis*)[14].

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial inițial este cel al sindromului Raynaud primar, ulterior cu afecțiuni care pot determina leziuni tegumentare asemănătoare (*scleroderma-like*), dar și cu alte afecțiuni vasculo-conjunctive.

Sindromul Raynaud poate fi idiopatic, dar și secundar expunerii la substanțe chimice, vibrații, medicamente (beta-blocante, cisplatină, ergotamină, bleomicină), distrofie simpatică reflexă, ateroscleroză, sindroame de hipervâscozitate etc.

Morfeea sau sclerodermia localizată este o afecțiune dermatologică caracterizată de depozitarea excesivă de colagen în derm, țesutul subcutanat sau ambele. Leziunile apar de regulă sub formă de plăci circumscrise, inițial violacee sau eritematoase, ulterior netede și strălucitoare, cu pierderea părului și a glandelor sudoripare. Dispunerea leziunilor poate fi în plăci, liniar, extrem de rar se descriu fome generalizate. Pacienții nu asociază fenomenul Raynaud, afectarea organelor interne, anomalii capilaroscopice sau imunologice. Sindromul Parry-Romberg sau morfeea „*en coupe de sabre*“ este o formă severă de morfee cranio-facială liniară, mai frecventă la copii[38].

Scleromixedemul (lichenul mixedematos sau mucinoza papuloasă) este caracterizat de apariția de papule ceroase, distribuite liniar, cu implicarea mâinilor, brațelor, feței și sclerodactilie. Histopatologic se observă depozite de mucopolizaharide în derm[39].

Scleredemul (*scleroedema adultorum* Buschke) se caracterizează prin îngroșarea dermului, din cauza depunerilor de proteoglicani, acid hialuronic și colagen, cu afectări minime ale epidermului. Clinic, se observă dezvoltarea rapidă a edemului indurat la nivel nucal, la umăr, centuri, ocazional la trunchi și în porțiunea proximală a membrelor, cu cruțare acrală. Poate fi implicată și limba. Aproape jumătate din pacienți au diabet zaharat[40].

Sindromul POEMS este caracterizat de **P**olineuropatie, **O**rganomegalie, **E**ndocrinopatie, gamapatie **M**onoclonală, modificări tegumentare (***S**kin*) reprezentate de hiperpigmentare localizată sau generalizată și modificări *scleroderma-like*[39].

Fasciita difuză cu eozinofile (sindromul Shulman) survine în special la bărbați, deseori la un interval de timp după un efort fizic intens. Boala debutează cu durerea și tumefacția extremităților, în special braț, antebraț, coapsă, gambă, în absența fenomenului Raynaud. Ulterior se produce indurarea țesutului subcutanat, care este eritematos și cu aspect de „coajă de portocală“. Venele superficiale din zonele afectate capătă aspectul de „vene îngropate“. Paraclinic se evidențiază eozinofilie, hipergamaglobulinemie policlonală, creșterea VSH. La biopsie se observă colecții focale de eozinofile. Uneori, această boală poate fi asociată sindroamelor mielodisplazice și anemiei aplastice[39].

Boala mixtă de țesut conjunctiv este o entitate care sumează caracterele tipice ale sclerodermiei cu elemente miozitice și de lupus eritematos sistemic, alături de titruri mari de anticorpi cu specificitate înaltă, anti-ribonucleoproteina 1 (anti-U1-RNP). Principalele caracteristici clinice ale bolii mixte de țesut conjunctiv sunt fenomenul Raynaud, aspectul de „mâini pufoase“, artralgii/artrite, reflux/dismotilitate esofagian(ă), sclerodactilie, miozită ușoară și afectare pulmonară de tip pneumopatie interstițială. Caracteristicile clinice suplimentare includ rash malar, alopecie, anemie, leucopenie, limfadenopatie și nevralgie trigeminală[39].

Anomalii tegumentare de tip *scleroderma-like* pot apărea în neoplazii, boli cu depozite de mucină (boli tiroidiene, acromegalie, dermopatia fibrozantă nefrogenă), sindroame progeroide moștenite (sindromul Werner etc.), boli ereditare cu îngroșarea tegumentului (meloreostoză, porfirie, fenilcetonurie) și atrofie tegumentară (*atrophoderma* Pasini-Pierini, sindromul Huriez)[39].

Tratament

Pacienților cu SSc le este caracteristică eterogenitatea clinică. Diagnosticul prompt, precoce, și screeningul proactiv al afectării de organ, cu instituirea terapiei adecvate constituie cheile tratamentului eficace la pacienții cu sclerodermie. Abordarea trebuie să fie individualizată, stratificarea terapeutică făcându-se în funcție de durata bolii, extinderea afectării cutanate, profilul imunologic, identificarea și rata de progresie a afectării de organ[41]. Mulți pacienți necesită doar terapie simptomatică (sindromul Raynaud, reflux gastro-esofagian, artralgii/tendinite, oboseală, sindromul *sicca*). Identificarea afectării majore de organ prin explorări suplimentare, alături de durata bolii, stabilesc nivelul de activitate sau de distrucție și impun terapii modificatoare de boală[14].

Terapiile modificatoare de boală – niciun agent terapeutic nu aduce beneficii inechivoce pentru afectarea cutanată sau de organ, dovezile din studiile clinice trebuie puse în balanță cu toxicitatea medicației în contextul evoluției naturale a bolii. De exemplu, imunosupresoarele sunt lipsite de beneficii în formele limitate de boală, fără afectare majoră de organ, sau chiar în formele difuze ale bolii în faze tardive[14].

Terapia vasodilatatoare are ca scop stabilirea echilibrului între excesul de substanțe vasoconstrictoare (endotelină) și deficitul de vasodilatatoare (prostaciclină, NO). Clasele de medicamente sunt reprezentate de blocante de calciu (de tip dihidropiridinic), antagoniști de endotelină (bosentan, macitentan), analogi de prostacicline (iloprost, treprostenil, epoprostenil), inhibitori de fosfodiesterază (sildenafil, tadalafil).

Tratamentul sindromului Raynaud începe cu măsuri generale recomandate pacienților, cum ar fi oprirea fumatului, purtarea de mănuși în sezonul rece, hidratarea și igiena adecvate, evitarea microtraumatismelor și a medicamentelor care pot promova vasospasmul (decongestionante nazale, antimigrenoase, chimioterapie, contraceptive, beta-blocante)[40]. Tratamentul medicamentos de prima linie constă în blocante de canale de calciu de tip dihidropiridinic (nifedipină, amlodipină), dovedite că reduc frecvența și severitatea episoadelor de Raynaud. Titrarea dozelor se va face în funcție de toleranța pacienților și apariția efectelor secundare: hipotensiune, flash, cefalee, edeme, tahicardie[40]. Inhibitorii de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil) sunt terapii de linia a doua eficiente pentru formele mai severe, ce nu răspund la blocante de calciu. În cazurile grave, cu episoade frecvente de fenomen Raynaud sau neresponsive la terapiile menționate, se recomandă administrarea de analogi sintetici ai prostaciclinei (prostanoizi) intravenos[40]. Fluoxetina (inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei) poate fi o alternativă în caz de intoleranță la vasodilatatoare. Terapii suplimentare individualizate, cu dovezi limitate din studii clinice, pot fi antiagregantele, anticoagulantele, antioxidantele, alfa-blocantele, aplicațiile topice cu nitroglicerină, inhibitorii enzimei de conversie/antagoniștii receptorilor de angiotensină, simpatectomia digitală cu sau fără injectare de toxină botulinică, statinele[14].

Ischemia critică impune excluderea bolii tromboembolice și a vasculitei asociate. În afara pacienților cu sindrom antifosfolipidic, această categorie de pacienți poate beneficia de anticoagulare. Inhibitorii de fosfodiesterază 5 ameliorează vindecarea ulcerațiilor digitale și previn recurența. Analogii de prostaciclină, cu predilecție cei cu utilizare intrevenoasă de tipul Iloprost 0,5-2 ng/kg/min., 3-5 zile, au rol cert în vindecarea ulcerațiilor digitale, însă rol echivoc în ceea ce privește profilaxia. Antagonistul dual al receptorilor de endotelină 1, Bosentan 125-250 mg/zi, s-a dovedit eficient în profilaxia ulcerațiilor digitale, mai ales la pacienți cu ulcerații multiple sub terapii vasodilatatoare clasice – scade numărul de ulcerații noi, însă nu influențează vindecarea proriu-zisă a acestora. Precauțiile sunt legate în primul rând de hepatotoxicitate, teratogenitate. Ulcerațiile zonelor cu contracturi sunt greu de manageriat, din cauza modificărilor cutanate supraiacente (tegumente atrofice, avasculare), necesitând mai degrabă terapii locale precum asepsie, debridare, antibioterapie locală, pansamente ocluzive specifice, analgezie. Pentru pacienții cu ulcerații recurente, în ciuda celor menționate, se poate lua în discuție simpatectomia digitală, microrevascularizația, transplantul autolog de celule adipoase[42].

Tratamentul hipertensiunii pulmonare constituie o provocare, în primul rând prin stratificarea grupului de hipertensiune pulmonară, terapiile vasodilatatoare specifice pulmonare fiindu-le rezervate pacienților cu hipertensiune pulmonară precapilară (grup 1). Tratamentul pacienților cu SSc trebuie să urmeze același algoritm de tratament ca și hipertensiunea pulmonară idiopatică[42]. Pacienții cu hipertensiune pulmonară asociată SSc sunt în general ceva mai puțin responsivi la terapie decât aceia cu hipertensiune pulmonară idiopatică și au o mortalitate semnificativ crescută[42]. Tratamentul de susținere include oxigenoterapia (clasa funcțională III-IV OMS, PaO_2 este <60 mm Hg în repaus sau în cazul desaturării la efort), controlul anemiei, gimnastică respiratorie, diuretice, anticoagulante orale, digoxină (mai ales în cazul asocierii aritmiilor supraventriculare). Blocantele de calciu în doze mari pot fi folosite pe termen lung pentru ameliorarea parametrilor hemodinamici, dar la o categorie redusă de pacienți, respectiv cei care răspund la testul de vasodilatație cu NO/adenozină la cateterism)[14].

Antagoniștii de endotelină (bosentan, ambrisentan, macitentan), inhbitorii de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadanafil), riociguatul (stimulator solubil de guanilatciclază) sau analogii de prostaciclină (epoprostenol i.v. continuu pe cateter central, iloprost inhalator, trepostinil i.v., s.c. sau inhalator) pot fi folosite în tratamentul hipertensiunii pulmonare în acord cu ghidurile internaționale de tratament[42]. Acestea determină ameliorarea toleranței la efort, a capacității de exercițiu, a clasei funcționale, a unor parametri hemodinamici și prelungirea intervalului până la agravarea clinică. La pacienții cu hipertensiune pulmonară severă, progresivă, trebuie luate în considerare combinații ale diferitelor clase de vasodilatatoare (Fig. 23), în acord cu ghidurile internaționale de tratament[43]. Tratamentul necesită colaborarea cu medicii cardiologi și pneumologi din centre de referință.

Clasa	Denumire	Mod de administrare			Efecte secundare
		Oral	Inhalator	i.v./s.c.	
Antagoniști de receptori de endotelină	Ambrisentan	5-10 mg/zi			• Risc mai mic de anomalii enzime hepatice, retenție fluide, anemie, efect teratogen, NU interacționează cu anticoagulante
	Bosentan	62,5-125 mg × 2/zi			• Anomalii enzime hepatice, potențial teratogen, retenție fluide, anemie, reduce eficiența anticoagulantelor
	Macitentan	3-10 mg/zi			• Cefalee, nazofaringită, anemie, NU anomalii enzime hepatice, mai puțin predispus la interacțiuni medicamentoase, efect teratogen
Inhibitori de fosfodiesterază 5	Sidenafil	20 mg × 3/zi p.o.			• Cefalee, flushing, diaree, agravare reflux
	Tadalafil	40 mg o dată pe zi			
Stimulator solubil de guanilat ciclază	Riociguat	1 mg × 2/zi			• Cefalee, flushing, hipotensiune, congestie nazală, sincopă, hemoptizii
Agonist receptor de prostaciclină	Selexipag	200-1600 μg × 2/zi			• Cefalee, diaree, durere la nivelul maxilarului, greață, vărsături
Analogi de prostaciclină	Epoprostenol			i.v. 1-12 – 20-40 ng/kg/min. pompă infuzie/cateter tunelizat permanent	• Cefalee, crampe musculare, diaree, flush facial, durere mandibulară • Agravare severă dacă se întrerupe brusc • Sepsis administrare i.v. continuă, disfuncție pompă, obstrucție cateter • Durere severă la locul administrării
	Iloprost		2,5-5 μg × 6-9/zi	Idem epoprostenol	
	Treprostinil	40 mg o dată pe zi	3-9 × 54 μg/zi	0,625-1,25 – 20-80 ng/kg/min. micropompă infuzie/cateter s.c. i.v.	

FIGURA 23. Clasele terapeutice folosite în tratamentul hipertensiunii pulmonare

Tratamentul afectării cutanate – în stadiile inițiale, edematoase, dominate de prurit și xeroza cutanată, pot fi utile creme emoliente, antihistaminice, gabapentina și fototerapia.

Metotrexatul, micofenolatul mofetil și ciclofosfamida sunt opțiuni terapeutice pentru tratamentul afectării cutanate în formele cutanate difuze precoce de SSc, mai ales rapid progresive. Ocazional, pot fi utilizate și la pacienții cu forme cutanate limitate sau cu morfee generalizată[14].

Telangiectaziile, corelate cu durata bolii și inconstant cu risc de hipertensiune pulmonară, pot să aibă impact estetic și să beneficieze de terapii cu laser cosmetic[14].

Tratamentul afectării pulmonare interstițiale este ghidat de recomandări coroborate cu experiența clinică[43]. Decizia de inițiere, schimbare sau oprire a terapiei trebuie să țină seama de statusul bolii, combinat cu ritmul de progresie (Fig. 24). Tratamentul farmacologic include terapii imunsupresoare (ciclofosfamidă,

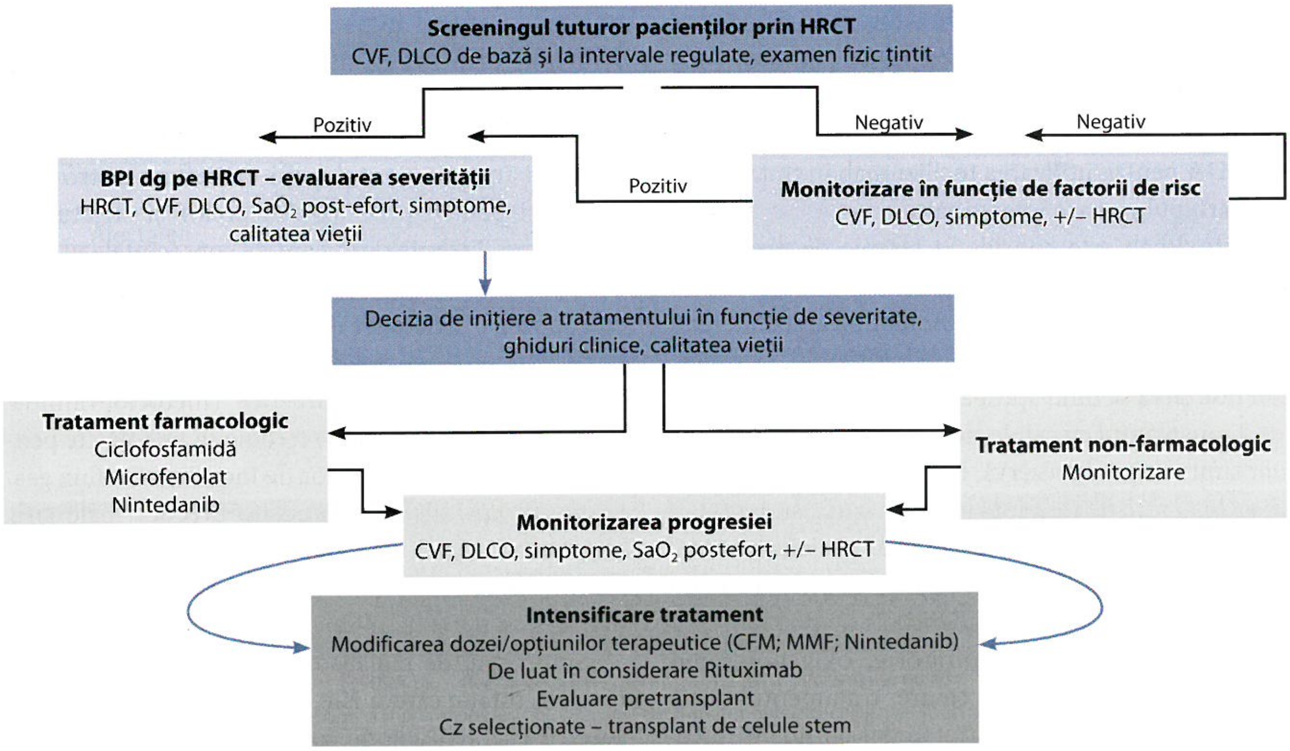

Screeningul tuturor pacienților prin HRCT
CVF, DLCO de bază și la intervale regulate, examen fizic țintit
Pozitiv
Negativ
Negativ
Pozitiv
BPI dg pe HRCT – evaluarea severității
HRCT, CVF, DLCO, SaO2 post-efort, simptome, calitatea vieții
Monitorizare în funcție de factorii de risc
CVF, DLCO, simptome, +/– HRCT
Decizia de inițiere a tratamentului în funcție de severitate, ghiduri clinice, calitatea vieții
Tratament farmacologic
Ciclofosfamidă
Microfenolat
Nintedanib
Tratament non-farmacologic
Monitorizare
Monitorizarea progresiei
CVF, DLCO, simptome, SaO2 postefort, +/– HRCT
Intensificare tratament
Modificarea dozei/opțiunilor terapeutice (CFM; MMF; Nintedanib)
De luat în considerare Rituximab
Evaluare pretransplant
Cz selecționate – transplant de celule stem

FIGURA 24. Algoritmul de tratament al afectării pulmonare interstițiale

micofenolat mofetil), terapii antifibrotice (nintedanib), terapii biologice (tocilizumab) și terapii de rezervă (transplant de celule stem, rituximab *off-label*).

Ciclofosfamida este folosită sub formă de pulsuri lunare (10-15 mg/kg), timp de 6-12 luni. Două studii randomizate, controlate cu placebo, sugerează prezervarea parametrilor funcționali pulmonari, însă beneficiile se pierd la 12 luni de la întreruperea ciclofosfamidei și, în plus, administrarea este grefată de efecte secundare cumulative importante (intoleranță digestivă, infertilitate, cistită hemoragică, supresie medulară, risc neoplazic crescut)[44]. Imunosupresia cu ciclofosfamidă (6-12 luni) poate fi continuată cu imunosupresie de întreținere cu azatioprină, în doze de 50-100 mg oral zilnic[45]. Micofenolatul mofetil în doză mare de 3 g/zi, 24 de luni, reprezintă o alternativă terapeutică cu eficacitate similară ciclofosfamidei oral, dar cu un profil de siguranță ceva mai bun[43].

Utilizarea corticoterapiei pentru tratamentul afectării pulmonare este discutabilă, se va prefera utilizarea dozelor mici (10 mg echivalent prednison)[43].

Nintedanib, un inhibitor de tirozin-kinază aprobat inițial pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice, și-a demonstrat efectul de reducere a ratei anuale a declinului CVF în comparație cu placebo la pacienții cu SSc, beneficii mai mari având cei care au asociat și micofenolat. Evenimentele adverse cele mai frecvente sunt diareea și citoliza hepatică[43].

Tocilizumabul, anticorp monoclonal anti-IL-6, a fost cercetat la pacienții cu SSc în două studii randomizate, controlate cu placebo, *Focussed* și *Fasscinate*. În ambele studii, obiectivul primar de evaluare a vizat afectarea cutanată, obiectiv ce nu a fost îndeplinit în niciunul dintre studii, dar s-a observat încetinirea declinului parametrilor funcționali respiratori, mai ales la cei cu forme precoce, sindrom inflamator și afectare articulară[43]. Momentan există doar aprobarea FDA pentru utilizarea tocilizumab în tratamentul afectării pulmonare interstițiale.

Rituximab este considerat terapie de rezervă, ce a dovedit beneficii în tratamentul afectării cutanate și pulmonare, deși metanaliza studiilor nu arată diferențe semnificative statistic față de ciclofosfamidă, momentan utilizarea sa fiind aprobată doar în Japonia[43].

Transplantul cu celule stem și transplantul pulmonar sunt terapii de rezervă, la pacienții selectați, se fac doar în centre de referință cu experiență, sunt grefate de multiple complicații și de mortalitate crescută[43].

Abordarea terapeutică a afectării pulmonare interstițiale la pacientul cu SSc trebuie să fie una holistică, incluzând reabilitare respiratorie, oxigenoterapie, consiliere psihologică, vaccinare, tratamentul adecvat al afectării esofagiene, tratament antitusiv, nutriție adecvată[44].

Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) trebuie luat în considerare în tratamentul unor cazuri selectate cu SSc precoce, rapid progresivă, cu risc de insuficiențe de organ. Ținând cont de efectele secundare legate de tratament și mortalitatea crescută asociată procedurii, HSCT este rezervat cazurilor selectate și echipelor și centrelor medicale experimentate[44].

Tratamentul crizei renale sclerodermice

Este recomandată inițierea imediată a dozelor mari de inhibitori ai enzimei de conversie (IEC). Administrarea IEC crește semnificativ supraviețuirea pacienților cu criză renală sclerodermică. Ca terapii suplimentare se pot utiliza blocante de calciu, antihipertensive cu acțiune centrală, analogi de prostaciclină. Recuperarea funcției renale poate continua până la 2 ani. Studii prospective recente au demonstrat efecte asemănătoare și pentru antagoniștii receptorilor de angiotensină. Pacienții cu SSc, mai ales difuză cu scor cutanat mare, contracturi articulare și terapie cu steroizi, trebuie să fie monitorizați atent în direcția hipertensiunii arteriale și a funcției renale, deoarece sunt considerați pacienți cu risc de criză renală slerodermică[14]. Nu este recomandată utilizarea profilactică a IEC, deoarece maschează debutul crizei renale și reduce potențialul reversibil al acestei complicații[14]. 50% dintre pacienți rămân însă dependenți de terapia de subtituție renală.

Tratamentul afectării gastrointestinale – măsurile nefarmacologice au o importanță deosebită. Pacienții sunt sfătuiți să aibă mese mici și dese, să evite 3-4 ore decubitul dorsal postprandial, să ridice capul patului, să evite consumul alimentelor care ar putea promova refluxul gastro-esofagian (cafea, ceai, ciocolată, condimente, băuturi efervescente etc.)[14].

Inhibitorii de pompă protonică (IPP) sunt recomandați în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian și pentru profilaxia ulcerelor și stricturilor esofagiene. Trebuie ținut cont de consecințele utilizării cronice ale IPP: malabsorbție, hipomagneziemie, osteoporoză. Stricturile esofagiene severe beneficiază de dilatații endoscopice[14].

Medicamentele prochinetice (metoclopramidă, domperidonă, trimebutin) trebuie să fie folosite pentru tratamentul tulburărilor de motilitate (reflux gastro-esofagian, disfagie, sațietate precoce, balonare, pseudoobstrucție). Utilizarea prochineticelor trebuie individualizată, în raport cu balanța riscuri-beneficii, mai ales cu potențialul cardiotoxic[14].

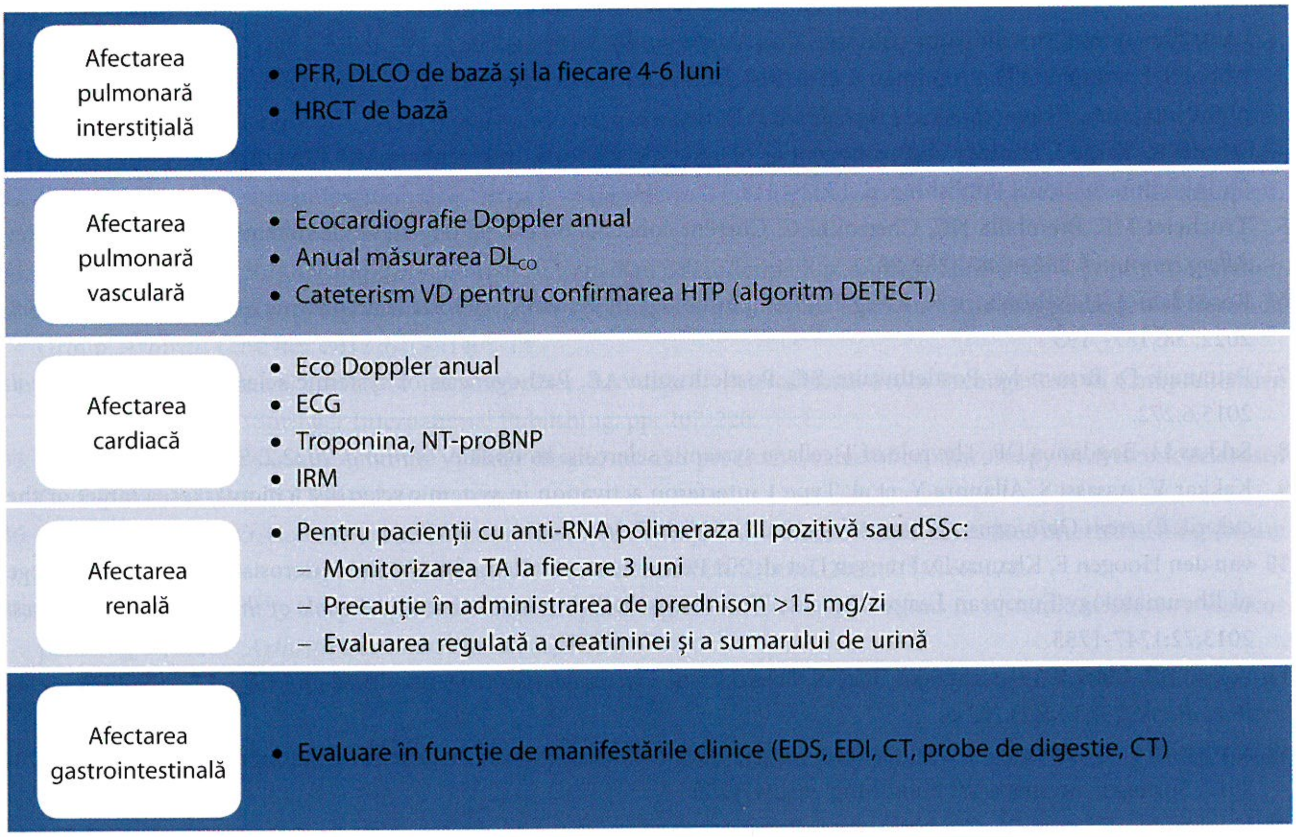
Sindromul de malabsorbție necesită administrarea prin rotație câteva zile pe lună a antibioticelor cu spectru larg (chinolone, amoxicilină + acid clavulanic, metronidazol, neomicină, doxiciclină). Regimul alimentar trebuie să fie unul de cruțare, cu evitarea consumului de fibre sau grăsimi. Este posibil ca pacienții cu malabsorbție să necesite suplimentarea dietei cu vitamine liposolubile, calciu, vitamina B_{12} și trigliceride cu lanț mediu. Pseudoobstrucția trebuie tratată medical, prin aspirație nazo-gastrică și alimentare parenterală, pentru repausul intestinal, administrare de octreotidă, evitându-se pe cât posibil intervenția chirurgicală, din cauza mortalității ridicate[14].

Ectaziile vasculare antrale pot beneficia de fotocoagulare cu laser[14].

Tratamentul simptomatic al afectării musculo-articulare ușoare se bazează pe antiinflamatoare nesteroidiene. Glucocorticoizii în doze mici vor fi utilizați doar la pacienții cu artrită francă, tenosinovite sau miozită. Afectarea articulară severă, mai ales din cazul sindroamelor *overlap*, permite folosirea metotrexatului, a hidroxiclorochinei, chiar a terapiilor biologice de tipul blocantelor TNF, anti-interleukină 6 sau anti-molecule costimulatoare[14]. Prevenția contracturilor articulare trebuie efectuată susținut, prin terapie fizică și ocupațională, care să includă predominant exerciții de stretching. Contracturile articulare severe sunt greu corectabile cu tratament ortopedico-chirurgical, pentru a ameliora funcționalitatea și a reduce riscul ulcerațiilor de presiune[14]. Afectarea musculară ușoară necesită imunosupresoare de tipul metotrexat sau azatioprină și, opțional, doze mici de corticosteroizi; doar formele severe de miozită, asociată de regulă sindroamelor *overlap*, impun administarea de imunoglobuline i.v. și doze mari de corticosteroizi, cu monitorizarea riguroasă a pacienților, ținând cont de riscul de criză renală sclerodermică. Tratamentul calcificărilor subcutanate este încă o problemă majoră, niciun tratament nefiind cu adevărat eficace. Se pot încerca blocante de calciu precum diltiazemul, colchicină, bifosfonați, minociclină, warfarină, hidroxid de aluminiu, tiosulfat de sodiu, excizii chirurgicale pentru cele de mari dimensiuni, laser cu monoxid de carbon, dar nu există un consens al recomandărilor în această privință[46] .

Tratamentul manifestărilor cardiace din SSc nu este specific. Tulburările de ritm semnificative hemodinamic sunt tratate cu antiaritmice, iar tulburările de conducere severe beneficiază de implantarea de pacemaker[14]. Insuficiența cardiacă din SSc se tratează după principiile generale de tratament ale insuficienței cardiace, cu excluderea forțării diurezei, având în vedere pericolul de precipitare a crizei renale sclerodermice. Dacă miocardita este cauza insuficienței cardiace, există indicație de tratament cu imunosupresoare sau glucocorticoizi[14]. Pericardita simptomatică poate fi tratată cu antiinflamatoare nesteroidiene sau glucocorticoizi. Tamponada cardiacă necesitând pericardocenteză este rară[14].

Recomandările de monitorizare a pacientului cu SSc sunt prezentate în Fig. 25.



Afectarea pulmonară interstițială	• PFR, DLCO de bază și la fiecare 4-6 luni • HRCT de bază
Afectarea pulmonară vasculară	• Ecocardiografie Doppler anual • Anual măsurarea DL_{CO} • Cateterism VD pentru confirmarea HTP (algoritm DETECT)
Afectarea cardiacă	• Eco Doppler anual • ECG • Troponina, NT-proBNP • IRM
Afectarea renală	• Pentru pacienții cu anti-RNA polimeraza III pozitivă sau dSSc: – Monitorizarea TA la fiecare 3 luni – Precauție în administrarea de prednison >15 mg/zi – Evaluarea regulată a creatininei și a sumarului de urină
Afectarea gastrointestinală	• Evaluare în funcție de manifestările clinice (EDS, EDI, CT, probe de digestie, CT)

FIGURA 25. Recomandările de monitorizare a pacientului cu SSc.

PFR, probe funcționale respiratorii, DLCO, factorul de transfer alveolo-capilar al monoxidului de carbon, HRCT, tomografie computerizată cu rezoluție înaltă; VD, ventriculul drept; HTP, hipertensiune pulmonară; ECG, electrocardiogramă; IRM, imagistica prin rezonanță magnetică; TA, tensiunea arterială.

Evoluție. Prognostic

Vârsta avansată, sexul masculin, rasa afro-americană, statusul socioeconomic precar și afectarea specifică de organ (în special pulmonară și cardiacă) dictează prognosticul. Proteinuria, sindromul inflamator, anticorpii anti-SCL70, cei anti-ARN polimeraza III constituie, de asemenea, factori suplimentari nefavorabili. Pacienții cu afectare cutanată difuză rapid progresivă, afectare pulmonară severă (CVF <55%, extensia la HRCT >30%), afectare digestivă ce include malabsorbție, pseudoobstrucție, afectare cardiacă, asociind aritmii severe sau insuficiență cardiacă, criză renală sclerodermică, au prognosticul cel mai sever[47]. Supraviețuirea la 10 ani este 39%, comparativ cu pacienții fără/cu afectare de organ minoră, care au o supraviețuire de 72%. Cauza principală de mortalitate rămâne afectarea pulmonară[48] .

DE REȚINUT

- Scleroza sistemică este o boală rară a țesutului conjunctiv, cu patogenie complexă, multifactorială.
- În patogenie sunt implicate disfuncția endotelială, anomaliile imunologice și remodelarea tisulară secundară fibrozei.
- Afectarea poate fi tegumentară, musculo-scheletală și viscerală majoră (pulmonară, cardiacă, renală, gastrointestinală).
- Vasculopatia este implicată în apariția sindromului Raynaud, a ulcerațiilor digitale, hipertensiunii arteriale pulmonare, afectării renale (inclusiv criza renală sclerodermică), afectării cardiace și gastrointestinale.
- Afectarea pulmonară reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu sclerodermie sistemică.
- Diagnosticul prompt, precoce și screeningul proactiv al afectării de organ, cu instituirea terapiei adecvate, constituie cheile tratamentului eficace la pacienții cu sclerodermie.

Bibliografie

1. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019; 11:257–273.
2. López-Isac E, Acosta-Herrera M, Kerick M, et al. GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat Commun.* 2019;10(1):4955
3. Abbot S, Bossingham D, Proudman S, et al. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract.* 2018; 2(2). rky041
4.. Lafyatis R, Varga J. Etiology and pathogenesis of systemic sclerosis. In Hochberg M – Rheumatology, Elsevier, 2022. Springer International Publishing, p. 1302-1318.
5. Truchetet ME, Brembilla NC, Chizzolini C. Current concepts on the pathogenesis of systemic sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2023;64(3):262-283.
6. Rosendahl A-H, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). Kaohsiung. *J Med Sci.* 2022; 38: 187– 195.
7. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2015;6:272.
8. Sakkas LI, Bogdanos DP. The role of T cells in systemic sclerosis: an update. *Immuno.* 2022;2: 534-547.
9. Kakkar V, Assassi S, Allanore Y, et al. Type 1 interferon activation in systemic sclerosis: a biomarker, a target or the culprit. *Current Opinion in Rheumatology.* 2022;34(6):357-364.
10 van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;72:1747-1755.
11. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
12. Madisson P. Systemic vascular disease.In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 347-359.
13. Hughes M, Allanore Y, Chung L. et al. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:208–221.
14. Denton C, Oong V. Clinical and serological features of systemic sclerosis. In Hochberg M – Rheumatology, Elsevier 2022, Springer International Publishing, pp. 1289-1301.

15. Herrick AL, Assassi S, Denton CP. Skin involvement in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: an unmet clinical need. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:276–285.

16. Richardson C, Plaas A, Varga, J. Calcinosis in systemic sclerosis: updates in pathophysiology, evaluation, and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22:73.

17. Clarke, John O. Upper gastrointestinal tract. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 471-484.

18. Small and large intestinal involvement. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 443-458.

19. Lepri G, Bellando Randone S, et al. Systemic sclerosis and primary biliary cholangitis: An overlapping entity? *Journal of Scleroderma and Related Disorders.* 2019;4(2):111-117.

20. Avouac J. Tendon joint and bone. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 507-523.

21. Mammen A. Skeletal muscle involvement. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 499-505.

22. Denton C. Overview of lung involvement, diagnosis, differential diagnosis and monitoring. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 359-362.

23. Hoffman-Vold AM, Maher TB, Philpot EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European cosensus statements. *The Lancet Rheumatology.* 2020;2(2):e71-83.

24. Bruni C, Guinabert C, Manetti M, et al. The multifaceted problem of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *The Lancet Rheumatology.* 2021;3(2):e149-e159.

25. Harrison F. Clinical assessment of pulmonary hypertension. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 403-409

26. Lechartier B, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2021;50(1):104062.

27. Sanjiv S. Cardiac involvement: evaluation and management. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 331-356

28. Cosimo B, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2021;35:101668.

29. Denton C. Renal crisis and other renal manifestations of scleroderma. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 317-330

30. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, et al. Renal involvement in systemic sclerosis: an update. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45:532-548.

31. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal disease and systemic sclerosis: an update on scleroderma renal crisis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2023;64(3):378-391.

32. Lally EV.Overlooked manifestations. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 533-550.

33. Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A; Canadian Scleroderma Research group, Baron M, Pope J. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res.* 2012 ;64(9):1405-14.

34. Kuwana M. The clinical aspects of autoantibodies. In Varga J –Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 207-220.

35. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A, Smith V. Early diagnostic and predictive value of capillaroscopy in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev.* 2013;9(4):249-53.

36. Khanna D, Distler O, Cottin V, et al. Diagnosis and monitoring of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using high-resolution computed tomography. *J Scleroderma Relat Disord.* 2022;7(3):168-178.

37. Van Praet JT, Smith V, Haspeslagh M, et al. Histopathological cutaneous alterations in systemic sclerosis: a clinicopathological study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R35

38. Yu BF, Dong LP, Dai CC, Wei J. Genetic variations in patient with Parry-Romberg syndrome. Scientific Reports. 2023;13:400.

39. Kodet O, Oreská S. Systemic sclerosis mimics [Internet]. New insights into systemic sclerosis [Working Title]. *Intech Open*; 2019.

40. Hummers LK. Scleroderma mimics. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 115-123.

41. Fernández-Codina A, Cañas-Ruano E, Pope JE. Management of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis-a practical approach. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019 ;4(2):102-110.

42. SagonasI, Daoussis D. Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis: recent developments and future perspectives. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2589-2599.

43. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MH, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal.* 2022;43(38):3618–3731.

44. Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res.* 2023;24(1):6.

45. Volkman E, Tashkin D. Treatment of systemic sclerosis–related interstitial lung disease: areview of existing and emerging therapies. *Annal of American Thoracic Society.* 2016;13(11):2045-2056

46. Valenzuela A. Calcinosis. In Varga J – Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. 2017, Springer International Publishing, pp. 461-471.

47. Rubio-Rivas M. Survival, mortality, causes of death and risk factors of poor outcome [Internet]. Systemic Sclerosis. *InTech*; 2017.

48. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1):86.

MIOPATIILE INFLAMATORII MEDIATE IMUN

Ioana Cristina Săulescu

Definiție

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) reprezintă un grup eterogen de afecțiuni ale musculaturii striate, caracterizate de scăderea forței musculare și fatigabilitate, putând să fie însoțite de diferite alte afectări de organ, cum ar fi cutanată, pulmonară, digestivă sau articulară. Deși din punct de vedere etiopatogenic există încă multe necunoscute, prezența autoanticorpilor și a infiltratului limfocitar susține etiologia imună a bolii. Diferitele tipuri de anticorpi sunt asociați de regulă cu manifestări clinice specifice și anomalii histopatologice caracteristice, sugerând mecanisme patogenice diferite în diversele subgrupe de miozite inflamatorii mediate imun. Asocierea cu neoplazia este întâlnită frecvent în anumite subtipuri de miozite, ceea ce impune screeningul atent al acestor pacienți. Pornind de la aspectul clinic, histologic, imunopatologic și exprimarea autoanticorpilor, s-au configurat următoarele subtipuri distincte de MII: dermatomiozita (DM), polimiozita (PM), sindromul anti-sintetază, miopatia necrozantă mediată imun, miozita cu corpi de incluziune și miozitele nespecifice.

Date epidemiologice

Miopatiile inflamatorii pot să apară la toate grupele de vârstă, însă există două vârfuri de incidență, în copilărie, respectiv perioada adultă cuprinsă între 40 și 50 de ani, prezența bolii la vârste înaintate sugerând asocierea cu neoplazii[1]. În ultimii ani se observă tendința creșterii incidenței acestor boli, ca urmare a creșterii recunoașterii acestor suferințe[2]. Raportul între cele două sexe este în favoarea femeilor (2,5/1), fiind egal doar în asociere cu patologia neoplazică și crescând la 10/1 când miozita se suprapune altei boli sistemice autoimune. Excepția o reprezintă miozita cu corpi de incluziune, în acest caz raportul schimbându-se în favoarea sexului masculin (3/1)[1]. Prevalența miopatiilor inflamatorii este estimată la 5-22 de cazuri la 100 000 de persoane[3]. Datele existente din Europa au evidențiat creșterea importantă a prevalenței de la nord la sud, ceea ce sugerează implicarea unor factori de mediu sau genetici în apariția bolii[4]. Astfel, expunerea la razele ultraviolete (UV) a fost asociată cu apariția DM la femei[5]. Recăderile bolii sunt mai frecvente vara, explicația fiind legată de expunerea la soare. Predispoziția genetică este susținută de apariția bolii la gemenii monozigoți și la rudele de gradul I ale pacienților deja diagnosticați cu MII. De asemenea, rudele de gradul I ale acestor pacienți au un risc de patru ori mai mare decât alte persoane de a dezvolta o boală autoimună [1].

Etiopatogenie

Mecanismele patogenice implicate în apariția MII sunt reprezentate de anomaliile imunității celulare sau umorale, însă un rol important îl joacă și mecanismele non-imunologice. Aceste perturbări sunt diferite în diversele etape ale bolii, astfel că, dacă inițial anomaliile implicate sunt reversibile, legate mai ales de tulburări ale metabolismului muscular, în etapele tardive ale bolii apar perturbări ireversibile, cu distrugerea fibrelor musculare și înlocuirea acestora cu țesut conjunctiv și adipos[6]. Totodată, există diferențe patogenice între diferitele subtipuri de MII, exprimate și prin predominanța anumitor autoanticorpi.

Multe semne de întrebare există încă, însă ultimii ani au adus numeroase clarificări ale mecanismelor patogenice implicate în apariția patologiilor imune, făcând posibilă legătura dintre acestea și diferitele manifestări clinice sau prezența anumitor biomarkeri.

Apariția MII are la bază întrepătrunderea variaților factori de mediu și terenului genetic.

1. Terenul genetic

Cel mai cunoscut factor de risc pentru apariția MII este prezența anumitor alele din clasa HLA, dintre care HLA-DR3 și DQA1-0501 au asocierea cea mai puternică, fiind întâlnite în formele sporadice și familiale de MII, atât la copil, cât și la adult[7,8].

2. Factorii de mediu

Factorii exogeni ce par a fi implicați în apariția bolii sunt agenții infecțioși, medicamentele, neoplaziile, radiațiile ultraviolete (UV), fumatul, deficiența de vitamina D[6,9].

Date epidemiologice sugerează existența în antecedentele recente ale pacientului diagnosticat cu MII a unor infecții digestive sau respiratorii, deși nu au fost demonstrate semnele unei infecții specifice [10]. S-a încercat stabilirea unei legături între infecțiile virale sau parazitare, însă tentativa de izolare din țesutul muscular a unor virusuri precum *Coxsackie*, *Cytomegalovirus* sau Epstein-Barr nu a dat rezultate. Legătura cu retrovirusurile a fost cel mai mult studiată până în prezent, pacienții cu HIV și HTLV-1 putând să dezvolte PM sau miozită cu corpi de incluziune, însă nici în aceste condiții virusul nu a fost identificat la nivelul țesutului muscular, ci al macrofagelor din endomisium. Dintre parazitoze, se menționează posibila legătură cu *Toxoplasma gondii* și *Borrelia burgdorferi*. Ca și în cazul infecțiilor virale, nici în cele parazitare nu a fost pus în evidență agentul etiologic la nivelul țesutului muscular[6,9].

3. Medicamentele

Unele medicamente pot induce miopatie, caracterizată de slăbiciune musculară și creșterea enzimelor musculare, uneori până la rabdomioliză, tablou asemănător celui întâlnit în MII, cu mențiunea că tabloul clinic și cel de laborator se vor ameliora la întreruperea tratamentului, iar infiltratul inflamator va lipsi la evaluarea histologică. Printre medicamentele incriminate se numără clorochina, colchicina, glucocorticoizii, statinele, fibrații, IFN-α, TNF-α și, nu în ultimul rând, inhibitorii *check-point* (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab)[11], iar dintre toxice, etanolul și heroina. O situație particulară este întâlnită în cazul statinelor, care foarte rar pot să inducă miozită necrozantă mediată imunologic, cu apariția anticorpilor specifici. Glucocorticoizii, mai ales în doze mari, pot induce miopatie, situație întâlnită chiar și în timpul tratamentului MII, punând probleme de diagnostic diferențial. Ameliorarea simptomatologiei musculare la reducerea dozei de glucocorticoizi sugerează etiologia medicamentoasă a suferinței.

4. Radiațiile ultraviolete și vitamina D

Leziunile cutanate din DM sunt caracterizate de fotosensibilitate, ceea ce dovedește implicarea expunerii la ultraviolete în apariția bolii. Vitamina D este implicată în reglarea imunologică, iar deficitul de vitamina D se asociază cu risc crescut de boli autoimune, inclusiv MII[11].

5. Fumatul

Asocierea fumatului cu miozita cu anticorpi anti-Jo1 la pacienții cu HLA-DR03 sugerează conlucrarea dintre factorii genetici și cei de mediu în apariția bolii[6].

6. Neoplazia

Cea mai puternică asociere a bolii neoplazice este cu DM, legătura cu PM nefiind atât de evidentă. Neoplasmul poate să preceadă sau să succeadă apariția DM (până la 5 ani), sugerând două posibile mecanisme patogenice: fie ca fenomen paraneoplazic, fie inflamația cronică este cea care va contribui la apariția malignității[6]. De aceea, în cazul DM se impune supravegherea pentru neoplazie, mai ales în cazul unor anticorpi specifici miozitei, ce vor fi detaliați ulterior. Cel mai adesea, asocierea este cu neoplasmele solide precum cel de sân, ovar, uter, stomac, colon, pulmon, laringe, dar au fost identificate și cazuri de asocieri cu limfoamele[9].

7. Mecanismele imunopatogenice

Din punct de vedere histopatologic, MII se caracterizează prin prezența infiltratului inflamator mononuclear la nivel muscular, însoțit de necroza, atrofia și regenerarea fibrelor musculare. Modificările sunt focale, explicând posibilitatea unei biopsii negative în prezența tabloului clinic sugestiv. De asemenea, nu există o corelație între anomaliile histopatologice și severitatea tabloului clinic[6]. S-au evidențiat tipare diferite de infiltrat inflamator, în ceea ce privește atât tipurile de celule, cât și localizarea acestuia[9]. Astfel, în cazul PM și al miozitei cu corpi de incluziune, infiltratul este localizat în endomisium și este format predominant din limfocite T (LT) CD8+, macrofage și celule dendritice, înconjurând unele fibre musculare nenecrozate. Al doilea tipar posibil este reprezentat de infiltratul predominant cu limfocite B (LB), limfocite CD4+, macrofage și celule dendritice, cu localizare perivasculară și în perimisium. Acest tip histopatologic caracterizează DM, dar poate fi descris și în sindromul anti-sintetază sau în sindroamele *overlap*. Miopatia necrozantă mediată imun prezintă infiltrat cu macrofage, dar sărac în LB sau LT, având, așa cum îi spune și numele, necroză de fibre musculare[6-9,12]. Indiferent de tiparul histologic, a fost pus în evidență un subtip de LT cu capacitate miocitotoxică, rezistent la apoptoză și care ar putea explica cronicitatea bolii[6]. Aceste diferențe histopatologice confirmă ipoteza că mecanismele patogenice sunt diferite pentru diversele subtipuri de MII, leziunea musculară fiind predominant mediată de LT în PM și în miozita cu corpi de incluziune, în timp ce în DM, în sindromul anti-sintetază și în miozita *overlap*, aceasta este cauzată de prezența anomaliilor microvasculare. Semnele de întrebare cele mai numeroase le ridică încă miozita necrozantă mediată imun, la care autoanticorpii par să aibă rolul cel mai important din punct de vedere patogenic[6,13].

O caracteristică a țesutului muscular inflamat o reprezintă exprimarea de molecule HLA de clasele I și II, absente altfel în condiții fiziologice. Antigenele HLA de clasa I sunt exprimate de majoritatea fibrelor musculare striate regenerate, dar este posibil să fie observate și pe fibre aparent normale, intervenind în funcționarea fibrelor musculare, ceea ce pare să explice prezența slăbiciunii musculare chiar și în absența infiltratului inflamator[9]. Antigenele HLA de clasă II sunt mai puțin exprimate, de obicei aflându-se pe fibrele dezorganizate. Expresia antigenelor HLA a putut fi observată și în absența infiltratului inflamator și, deși nu este considerată specifică, este utilă în scop diagnostic, permițând diferențierea mușchiului inflamat de cel normal[6,9,14].

Citokinele, precum interferonul de tip I (IFN), interleukina (IL) 1, IL6, IL18, factorul de necroză tumorală (TNF) α se regăsesc în țesutul muscular afectat, intervenind în procesele patogenice ale bolii. Deși tiparul celular diferă între diferitele subtipuri de MII, tiparul citokinelor rămâne similar[6,15]. Ultimii ani au permis identificarea rolului major al tipului I de IFN cu precădere în DM, subliniind rolul răspunsului imun înnăscut în apariția și perpetuarea bolii[16].

Mecanismele prin care se instalează disfuncția musculară nu sunt complet înțelese. Sunt luate în considerare efectele citotoxice ale infiltratului inflamator prin intermediul LT, citokinele putând, la rândul lor, să determine efect citotoxic direct sau prin alterarea metabolismului muscular ori a contractilității. Un astfel de rol îi este atribuit TNF, care are efect catabolic muscular, inhibând regenerarea musculară și stând la baza atrofiei acesteia. IL1 contribuie și ea la anomaliile metabolismului muscular și, împreună cu celelalte citokine, la expresia HLA pe mușchiul striat afectat[6,17].

Afectarea microvasculară, ca parte din mecanismele patogenice implicate în apariția MII, este sugerată clinic de prezența hemoragiilor subunghiale în DM, iar histopatologic, de reducerea numărului de capilare, chiar și atunci când lipsește infiltratul inflamator. Prezența componentelor complementului, prin complexul de atac al membranei C5-C9 ca anomalie ce precede infiltratul inflamator, sugerează că leziunea vasculară cu ischemie musculară secundară reprezintă placa turnantă necesară selectării de autoantigene și care va fi urmată de activarea răspunsului imun[6,18]. PM și miozita cu corpi de incluziune prezintă și ele anomalii vasculare reprezentate de îngroșarea stratului de celule endoteliale de la nivelul capilarelor și venulelor, urmată de activarea acestora, exprimarea de molecule de adeziune și înlesnirea migrării celulelor inflamatoare în țesutul muscular. Hipoxia secundară vasculopatiei contribuie la disfuncția mitocondrială identificată atât în perioadele de activitate, cât și în DM și PM cronică, acompaniată de slăbiciune musculară persistentă. Îmbunătățirea funcției mitocondriale prin exercițiu fizic îmbunătățește și funcția musculară, cu reducerea lactatului local și reducerea activității bolii. Astfel, distrucția fibrelor musculare este explicată în prezent prin mecanisme atât imune, cât și non-imune (vasculare/metabolice)[6,19].

Autoanticorpii sunt identificați la 50-80% din pacienții cu MII. Chiar dacă rolul lor patogenic nu este complet elucidat, identificarea lor este utilă prin asocierea cu diferite manifestări clinice. Anticorpii antinucleari (ANA) sunt autoanticorpii întâlniți cel mai frecvent, putând să fie întâlniți nespecific în toate subtipurile de MII. În prezent, autoanticorpii sunt împărțiți în două categorii:

- Autoanticorpi asociați miozitei, fiind întâlniți și în alte boli inflamatorii mediate imun, chiar și în absența manifestărilor de miozită, anticorpii anti-ribonucleoproteină (anti-RNP), anti-Ku, anti-SS-A (anti-Ro), anti-SS-B (anti-La), anti-Pm-Scl. Atunci când pacientul are un tablou clinic și paraclinic de miozită în prezența acestor anticorpi, vorbim practic de sindroamele *overlap*

TABELUL 9. Principalii autoanticorpi asociați miozitei și asocierile clinice cele mai frecvente

Autoanticorpi	Asocieri clinice	Tipul de MII
Anti-Pm-Scl	Scleroză sistemică formă cutanată limitată, miozită, artrită, Raynaud, calcinoză	Miozită/ scleroză sistemică
Anti-Ro	Afectare pulmonară interstițială severă, mâna de mecanic, manifestări *sicca*	PM/DM/Sindroame *overlap*
Anti-La	Manifestări *sicca*	PM/DM/Sindroame *overlap*
Anti-Ku	Afectare pulmonară interstițială, miozită cu răspuns favorabil la corticoterapie	PM/DM/Sindroame *overlap*
Anti-U1snRNP	Raynaud, sclerodactilie, febră, manifestări cutanate din DM	PM/DM/Sindroame *overlap*

TABELUL 10. Principalii anticorpi specifici miozitei și caracteristicile lor

Autoanticorpi	Manifestări clinice asociate	Tipul de MII
Anti-Mi2	Manifestări cutanate Asociere improbabilă cu afectarea pulmonară interstițială și neoplazia	DM clasică
Anti-sintetază: anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-Ha, anti-Zo	Fenomen Raynaud, mâna de mecanic, afectare pulmonară interstițială, artrită, febră	Sindromul anti-sintetază
Anti NXP – 2	Asociere cu neoplazia, calcinoză, atrofii musculare, disfagie și contracturi articulare	Descris recent, caracterizat mai bine în DM juvenilă comparativ cu DM adultului
Anti-*transcriptional intermediary factor 1-γ* (TIF 1-γ)	Risc crescut de neoplazie, prezența rashului heliotrop și a papulelor Gottron	DM
Anti-*melanoma differentiation- associated gene 5* (MDA 5)	Asociere cu pneumopatia interstițială, inclusiv cu forma rapid progresivă, cu vasculopatia periunghială	DM, DM amiopatică, prezentă frecvent în populația asiatică
Anti-*small ubiquiti- like modifier activating enzyme* (anti-SAE)	Disfagie, manifestări cutanate ce precedă suferința musculară, afectare interstițială pulmonară	DM
Anti-*signal recognition particle* (anti-SRP)	Miopatie necrozantă asociată cu afectare cardiovasculară, atrofie musculară, disfagie	Miopatia necrozantă mediată imun
Anti-3 hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (anti-HMG-CoA) reductaza	Asociere cu administrarea de statine și neoplazie	Miopatia necrozantă mediată imun

miozită, respectiv asociere cu boala mixtă de țesut conjunctiv, sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic, scleroza sistemică. Tabelul 9 evidențiază acești anticorpi și asocierile lor clinice.

- Autoanticorpii specifici miozitei, descriși cu precădere în MII, cu țintă antigenică citoplasmatică (deci nu induc pozitivitate pentru anticorpii antinucleari) și asociați cu manifestări clinice specifice, sunt astfel extrem de utili, atât pentru confirmarea diagnosticului de MII, cât și în identificarea precoce a manifestărilor extramusculare: anticorpii anti-Jo-1, anti-Mi2. De cele mai multe ori, aceștia rămân pozitivi pe parcursul evoluției bolii, indiferent de activitatea acesteia. Tabelul 10 sumarizează principalii autoanticorpi specifici miozitei și asocierile clinice descrise[9,20].

Apariția acestor autoanticorpi pare să fie legată de expresia antigenică crescută la nivelul fibrelor musculare de regenerare[21,22]. Se vorbește, de asemenea, de exprimarea de proprietăți chemotactice ale acestor antigene, contribuind la activarea răspunsului imun înnăscut pe calea IFN de tip 1, contribuind practic la menținerea autoimunității. O ipoteză extrem de interesantă este și cea în care aceste autoantigene se selectează ca urmare a apoptozei defectuoase, cu apariția reacțiilor inflamatorii locale.

Chiar dacă legătura patogenică exactă dintre autoanticorpi, apariția miozitei și manifestările clinice specifice nu este complet înțeleasă, rolul acestora este extrem de util în practica clinică, iar identificarea lor îl ajută pe clinician în deciziile de diagnostic, de monitorizare a bolii și terapeutică.

În concluzie, imunitatea înnăscută, imunitatea adaptativă, dar și mecanismele non-imunologice conlucrează la apariția MII. Slăbiciunea și fatigabilitatea musculară, cele două manifestări-cheie, au în spate mecanisme diferite în diversele etape ale bolii: precoce sunt determinate de alterarea inițial reversibilă a metabolismului muscular, în timp ce tardiv modificările devin ireversibile, fiind secundare pierderii de fibre musculare și înlocuirii acestora cu țesut conjunctiv și adipos. Înțelegerea diferitelor căi patogenice în diversele etape ale bolii – precoce *versus* tardivă – sau în funcție de profilul autoanticorpilor va putea oferi alternative mai eficiente, personalizate de tratament.

Tabloul clinic

Deși principalele manifestări ale MII sunt cele musculare, pot să fie întâlnite și manifestări extramusculare și, împreună, să aibă un impact important asupra calității vieții acestor pacienți. Așa cum a fost deja menționat, identificarea anumitor autoanticorpi asociați diferitelor manifestări permite monitorizarea mai bună a pacienților, screeningul periodic util pentru diagnosticarea și tratarea precoce a acestora. Prin urmare, diagnosticarea, monitorizarea și tratarea MII necesită adeseori o echipă multidisciplinară, reprezentată de reumatolog, internist, anatomopatolog, neurolog, pneumolog, cardiolog, gastroenterolog, dermatolog, imagist, fizioterapeut[23].

Formele de MII întâlnite la adult au un debut cel mai adesea insidios, pe parcursul a 3-6 luni, cu evoluție progresivă a slăbiciunii musculare la nivelul centurilor. Debutul acut, pe parcursul câtorva săptămâni, cu slăbiciune musculară, însoțită de durere și manifestări constituționale de tipul febrei, poate să fie întâlnit în miozita necrozantă mediată imun. La polul opus, pacienții cu miozită cu corpi de incluziune pot înregistra slăbiciune musculară și atrofie la nivelul mușchiului cvadriceps, al musculaturii distale a membrelor inferioare, cu instalare foarte lentă, în câțiva ani[6].

Manifestările constituționale

Cel mai adesea, pacienții menționează fatigabilitate, care este posibil să persiste și în afara perioadelor de activitate ale bolii sau să fie explicată de manifestări extramusculare, precum anomaliile cardiace ori pulmonare. Febra este întâlnită mai ales în sindroamele anti-sintetază. Scăderea ponderală apare în toate suferințele autoimune în perioadele de activitate, dar poate să fie explicată și prin tulburările de nutriție secundare afectării musculaturii faringiene și esofagiene, însă, dacă este persistentă, severă, trebuie să fie privită ca un semnal de alarmă pentru o eventuală neoplazie[1,9].

Manifestările musculare apărute prin afectarea musculaturii striate

Orice mușchi striat poate să fie afectat în cadrul bolii. Manifestarea clinică descrisă cel mai frecvent este slăbiciunea musculară (la aproximativ 90% dintre pacienți). Aceasta se instalează de obicei insidios, bilateral, simetric, fără durere, predominând ca localizare la nivelul centurilor, proximal. Ca excepție, debutul brusc însoțit de mialgie se poate descrie în miozita necrozantă mediată imun[1], iar afectarea preponderent distală îndreaptă diagnosticul către miozita cu corpi de incluziune, la care afectarea este predominant asimetrică, cu atrofii musculare importante, mai ales la mușchiul cvadriceps sau antebraț[24]. În majoritatea MII, debutul este la nivelul centurii pelviene, cu dificultatea de a urca scările, a se ridica de pe scaun sau de a sta picior peste picior. Afectarea musculaturii centurii scapulare limitează efectuarea activităților cotidiene, precum pieptănatul. Afectarea musculaturii flexoare a gâtului (afectarea extensorilor nu este o caracteristică) face dificilă ridicarea capului de pe pernă și menținerea ortostatică (aspectul de cap căzut), fiind un element de mare gravitate a bolii. Debutul poate să fie însoțit de aspectul tumefiat al musculaturii, pentru ca ulterior să se instaleze atrofii și contracturi musculare[1,23]. Un element util pentru diagnosticul diferențial îl reprezintă lipsa de afectare a musculaturii globilor oculari, permițând diferențierea de miastenia gravis[9]. Afectarea musculaturii striate faringiene va determina disfonie, cu voce nazonată, disfagie pentru lichide, care vor reflua pe nas, asociind riscul de aspirație. Este un element clinic sugestiv pentru boală severă și prognostic prost[1].

Examenul clinic al pacientului cu MII evidențiază scăderea forței musculare prin manevrele menționate – dificultate la urcat/coborât, ridicarea capului, ridicarea de pe scaun, însă este necesară evaluarea standardizată care să permită cuantificarea suferinței musculare și monitorizarea în dinamică. Deși lipsesc instrumentele validate de evaluare a funcției musculare, adresate pacienților cu MII, este indicată evaluarea longitudinală, folosind *Manual Muscular Test* 8, pentru monitorizare și cuantificarea răspunsului la tratament. Acest test evaluează bilateral 8 mușchi – flexorii gâtului, deltoidul, bicepsul, *gluteus maximus*, *gluteus medius*, cvadricepsul, extensorii mâinii, dorsiflexorii gleznei – permițând testarea rezistenței musculare (5 grade, 0 – absența contracției musculare, 1 – contracție palpabilă, mișcare redusă sau absentă, 2 – mișcare posibilă, dar nu antigravitațională, 3 – mișcare antigravitațională, 4 – mișcare posibilă contra unei rezistențe manuale, 5 – mișcare posibilă contra unei rezistențe manuale considerabile)[25].

Leziunile ireversibile întâlnite la unii pacienți sunt reprezentate de atrofii musculare, contracturi articulare secundare și, cu excepția miozitei cu corpi de incluziune, ele apar tardiv în cursul bolii[1].

Manifestările tegumentare

Două leziuni cutanate sunt considerate patognomonice pentru DM, și anume rashul heliotrop și leziunile Gottron, însă este posibil să fie întâlnite și alte tipuri de leziuni.

Rashul heliotrop poate fi sesizat înainte, simultan sau după apariția manifestărilor musculare, apărând însă la mai puțin de 50% din pacienții cu DM. Este bine delimitat de tegumentul normal, cu o colorație roșie-violacee, observat în zona periorbitală, cel mai adesea pe pleoapa superioară, însoțit uneori de edem și scuame (Fig. 26). La nivelul feței, eritemul poate cuprinde pomeții, fără să respecte șanțul nazo-labial, putându-se extinde pe decolteu, în V. Este extrem de fotosensibil și pruriginos. Pruritul este adesea trecut cu vederea de către medic și pacient, dar este util pentru diferențierea de rashul din lupusul eritematos sistemic, în care este absent[26]. Semnul șalului cuprinde rash la nivelul umerilor, al părții superioare a toracelui posterior și gâtului[1].

Papulele Gottron sunt papule sau plăci roșii-violacee, acoperite de scuame, localizate pe tegumentul ce acoperă proeminențele osoase: suprafața articulațiilor metacarpo-falangiene, a interfalangienelor proximale și distale, coatelor, genunchilor sau gleznelor (Fig. 27). Pe parcursul bolii, aceste leziuni pot deveni hipopigmentate și atrofice.

„Mâna de mecanic" se caracterizează prin apariția de fisuri, exfolieri pe fața laterală și palmară a degetelor, fiind întâlnită mai ales în sindromul anti-sintetază și în prezența anticorpilor anti-Pm-Scl. Hipertrofia cuticulelor, cu anomalii de capilare descoperite la capilaroscopie, hemoragii, telangiectazii, eritem periunghial, apar în DM, dar și în sindroamele *overlap* cu alte boli autoimune[27]. O formă severă de vasculopatie caracterizată de ulcerații cutanate și noduli palmari poate să fie întâlnită la pacienții cu anticorpi anti-MDA5, chiar și în formele de DM amiopatică[1,23,28].

Calcificările de părți moi – *calcinosis cutis* – se caracterizează prin mase compacte sau liniare, dispuse inclusiv în tegument, fascii, țesutul subcutanat sau muscular, frecvent pe suprafețele de extensie ale articulațiilor, putând să fie favorizate de traumatismele locale. Apar de regulă tardiv în cursul bolii, este posibil să fistulizeze, să se ulcereze și să se suprainfecteze, conducând în timp la contracturi articulare[1].

Manifestările articulare

Se manifestă prin artralgii/artrite ale mâinilor, precoce în cursul bolii, cu distribuție asemănătoare artritei reumatoide, dar fără serologia acesteia. Sunt descrise mai frecvent în sindroamele *overlap* și sindromul anti-sintetază, în acest caz fiind mai debilitante, cronice cu eventuale calcificări periarticulare[1,9].

Manifestările pulmonare

Afectarea extramusculară cea mai frecventă din MII este cea pulmonară. Dispneea este manifestarea clinică cel mai frecvent menționată de pacient, însă aceasta necesită un diagnostic diferențial minuțios, putând să aibă și etiologie extrapulmonară prin:

- Afectarea musculaturii respiratorii, cu alterarea dinamicii respirației: suferință miopatică a diafragmului și a musculaturii intercostale. Foarte rar (sub 5%) este atât de severă încât să determine singură insuficiență respiratorie, de aceea se impune continuarea investigațiilor pentru identificarea altei cauze posibile[27].
- Afectarea cardiacă, prin mecanism inflamator sau prin patologia cardiacă preexistentă (sindrom coronarian cronic, insuficiență cardiacă)[1].

TABELUL 11. Principalele tipuri de afectare pulmonară interstițială întâlnite la pacienții cu MII

Boală pulmonară interstițială • Pneumonită interstițială nespecifică • Pneumonită interstițială uzuală • Distrucție alveolară difuză • Pneumonită organizată
Hemoragie alveolară difuză
Pneumomediastin
Hipertensiune arterială pulmonară
Serozită
Infecții (primitive sau secundare aspirării)

Afectarea intrinsecă pulmonară este cel mai frecvent prin patologie interstițială inflamatorie, dar pot să fie prezente și alte cauze, ilustrate de Tabelul 11[1].

Cel mai adesea, boala pulmonară interstițială este diagnosticată la pacienții cu sindromul anti-sintetază. Aceștia asociază subtipurile de suferință pulmonară cu caracterul cel mai sever (pneumonită interstițială uzuală și distrucție alveolară difuză). Alte tipuri de MII pot asocia boală pulmonară interstițială, chiar dacă formele sunt mai blânde, aparent asimptomatice (pneumonită interstițială nespecifică). Simptomatologia nespecifică, cu dispnee și tuse adesea neproductivă, impactul important din punct de vedere al morbidității și mortalității impun evaluarea proactivă a pacienților cu MII pentru identificarea precoce a acestei patologii[23]. Se impune monitorizarea periodică a acestor pacienți prin examen clinic complet, radiografie pulmonară, probe funcționale respiratorii (disfuncție de tip restrictiv, cu scăderea volumelor pulmonare și a constantei de difuziune alveolo-capilară) și completarea cu tomografie computerizată cu rezoluție înaltă, mai ales dacă celelalte evaluări menționate sunt pozitive. Este de preferat ca aceasta să fie interpretată de un imagist cu experiență pentru boala inflamatorie pulmonară, antrenat să facă diferența între leziunile cu probabilitatea de a răspunde la tratament și cele fibroase. Tabelul 12 cuprinde elementele ce pot să fie identificate la tomografia computerizată și să sugereze apartenența lor la

TABELUL 12. Tipurile de leziuni identificate la tomografia computerizată cu rezoluție înaltă

Leziuni inflamatorii	Leziuni fibroase
Opacități de tip „sticlă mată" (*ground-glass*)	Aspect de „fagure de miere" (*honey-combing*)
	Bronșiectazii de tracțiune

leziuni inflamatorii versus fibroase, atitudinea terapeutică fiind diferită. În unele cazuri, confirmarea și încadrarea corectă a leziunilor poate să necesite examen histopatologic, cu efectuarea de lavaj bronhoalveolar (evaluarea celularității)[29,30].

Datele adunate din urmărirea diferitelor cohorte sugerează ca factori de prognostic rezervat genul masculin, vârsta înaintată la debut, iar în cazul sindromului anti-sintetază, fenotipul non-Jo1. DM asociată cu anticorpi anti-MDA5 are un risc mai mare de forme severe rapid progresive. Sindroamele *overlap* cu anticorpi anti-Pm-Scl și anti-Ro au de asemenea risc crescut de afecțiune pulmonară interstițială, anticorpii anti-Ro asociind un prognostic mai prost[31-33].

Manifestările gastrointestinale

Așa cum a mai fost menționat, musculatura faringiană este striată, putând să fie afectată în cadrul MII, cu consecințe asupura vorbirii – disfonie, voce nazonată – sau a deglutiției – disfagie proximală pentru lichide și regurgitare nazală, cu risc de pneumonie de aspirație și suprainfecție bacteriană ulterioară. Dismotilitatea esofagiană poate fi întâlnită atât în formele pure de MII, cât și în sindroamele *overlap*, mergând până la afectarea sfincterului esofagian inferior (deși are structură musculară netedă), contribuind astfel la disfagie, cu senzație de înnecare, tuse în timpul alimentării, dificultate la înghițirea pâinii și cărnii, nevoia permanentă de curățare a gâtului, balonare postprandială, prelungirea timpului necesar alimentării[1]. Este posibil ca pacienții să nu fie conștienți de toate aceste manifestări, de aceea anamneza pacientului cu MII trebuie să cuprindă și evaluarea deglutiției. Severitatea tulburărilor de alimentare poate să impună alimentarea temporară prin sondă nazo-gastrică sau tub percutanat[23]. A fost raportată și insuficiența intestinală totală, cu atonie generalizată și pneumatoză intestinală [34].

Afectarea digestivă poate să fie nu doar consecința suferinței musculare, ci și a vasculopatiei cu alterarea endoteliului vaselor mici și capilarelor, cu risc de ischemie și necroză, determinând ulcerații, perforație sau hemoragie[9].

Există din ce în ce mai multe raportări de asociere a miozitei (manifestă clinic sau doar evidentă prin evaluarea de laborator) cu numeroase alte boli inflamatorii autoimune, precum boala inflamatorie intestinală, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă, boala celiacă[35,36].

Manifestările cardiace

Afectarea cardiacă subclinică este frecventă în MII, putând să fie determinată de implicarea miocardului, pericardului, a țesutului de conducere (mergând până la bloc atrio-ventricular complet) și, nu în ultimul rând, a coronarelor prin vasospasm, coronarită sau iatrogen prin corticoterapia prelungită. Evaluarea pacientului surprinde ca și manifestări clinice dispnee, palpitații, tahicardie, precordialgii sau fenomene france de insuficiență cardiacă. Ele pot să apară oricând pe parcursul bolii, iar tulburările de conducere pot progresa chiar și în timpul remisiunii[37,38].

Manifestările vasculare periferice

Fenomenul Raynaud, chiar dacă este întâlnit cel mai frecvent în sindromul anti-sintetază și în sindroamele *overlap* cu scleroza sistemică, poate să apară în toate formele de MII. Vasculopatia din DM include infarcte periunghiale, ulcerații unghiale, noduli subcutanați[1].

Manifestările renale

Nu reprezintă o suferință directă, putând să fie descrisă rabdomioliza cu insuficiență renală acută, mai ales în DM. Prezența nefritei trebuie să orienteze diagnosticul către un sindrom *overlap*, cu nevoia identificării celei de-a doua patologii[1].

Investigații paraclinice

În prezent se depune un efort considerabil pentru standardizarea evaluării pacientului cu miopatie, care să permită încadrarea corectă ca patologie musculară inflamatorie, diferențierea ulterioară între subtipurile de MII, cu diverse scopuri: prognostic, al eficientizării planului de monitorizare și de tratament, al evaluării răspunsului la terapie, a progresiei bolii sau acumulării de leziuni ireversibile.

Evaluarea enzimelor serice de origine musculară

Lezarea fibrei musculare se însoțește de deversarea în ser a enzimelor de citoliză, cel mai frecvent creatinkinaza (CK), aldolaza, lactat dehidrogenaza (LDH), aspartat aminotransferaza (AST). Cea mai utilizată este CK, atât pentru momentul diagnosticării, cât și ulterior, pentru monitorizare. Există un asincronism între creșterea/scăderea CK și tabloul clinic, util de știut în practica clinică. Ca regulă, CK poate să crească cu câteva săptămâni anterior apariției slăbiciunii musculare și, de asemenea, sub tratament valorile ei se pot normaliza mai repede decât obținerea răspunsului clinc.

În MII, valorile CK sunt crescute foarte mult, de ordinul a 10-50 de ori valoarea normală. Mai rar, există cazuri clinice în care valorile CK sunt normale, deși tabloul clinic și biopsia sugerează activitate miozitică (cel mai adesea DM amiopatică), consecința unui inhibitor circulant al CK, asocierea cu neoplazia sau formele tardive de boală cu multiple atrofii. Chiar dacă este la fel de sensibilă ca CK, determinarea mioglobinei serice nu este la îndemână pe scară largă, astfel încât nu este utilizată uzual [1,9,23].

Explorarea electromiografică (EMG)

EMG este un test util în practica clinică, chiar dacă nu are o specificitate foarte bună. Peste 90% din pacienții cu miozită activă vor avea traseu anormal, ceeace face ca această metodă de investigație să fie foarte utilă în stabilirea sau excluderea unei suferințe aparent miozitice. Aspectul sugestiv este reprezentat de apariția de fibrilații spontane de repaus, descărcări repetitive de mare frecvență, acompaniate de potențiale polifazice cu durată scurtă și amplitudine redusă. Evaluarea prin EMG este utilă în selectarea mușchiului pentru biopsie, de aceea se indică efectuarea sa unilaterală, pentru a evita apariția ulterioară a artefactelor la examenul histopatologic. Pe parcursul evoluției bolii, repetarea EMG poate să se dovedească utilă pentru a diferenția activitatea miozitică de miopatia cortizonică, situație în care fibrilațiile spontane sunt absente. De asemenea, monitorizarea EMG în evoluție este utilă pentru diferențierea activității de leziunile ireversibile (atrofie, fibroză, înlocuire adipoasă)[1,9].

Biopsia musculară

Biopsia musculară efectuată în zone musculare netraumatizate (fără injecții intramusculare recente, EMG efectuată contralateral) este utilă pentru diagnostic, pentru diferențierea între diferitele subtipuri de MII, între modificările induse de boala activă sau de leziunile ireversibile. Cel mai des se practică biopsia largă, deși există dovezi că și biopsia percutanată pe ac aduce informații la fel de elocvente, permițând în același timp prelevarea mai multor biopsii, cu reducerea riscului de biopsie negativă[39].

În fazele inițiale, active ale bolii se observă modificări ale fibrei musculare striate, cu degenerescența fibrelor, necroză miofibrilară cu dispoziție focală sau segmentară, infiltrat inflamator (limfocite, plasmocite, polimorfonucleare) dispuse în endomisium sau perimisium, cu invadarea fibrelor musculare nenecrozate în PM sau miozita cu corpi de incluziune, ori perivascular și fără invadarea fibrelor musculare în DM. În formele cronice, macrofagele fagocitează fibrele musculare necrozate, iar mușchiul este înlocuit de țesut conjunctiv, calcificări, atrofie perifasciculară. Miozita necrozantă mediată imun se caracterizează prin sărăcia infiltratului inflamator, predominând necroza indusă de macrofage a fibrelor musculare. Din punct de vedere imunopatologic există diferențe utile în clasificarea în diferitele subtipuri de MII. Astfel, DM se caracterizează prin depunerea de LB și prezența complexului de atac al membranei (componentele C5-C9) cu localizare perivasculară și cu anomalii de perimisium, însoțite de LT CD4+, celule dendritice. Leziunile vasculare pot fi importante, cu hiperplazie endotelială, mergând până la leziuni tipice de vasculită. PM și miozita cu corpi de incluziune prezintă acumularea de LT CD8+, cu invazia fibrelor musculare, dar cu conservare vasculară, iar infiltratul inflamator din perimisium este sărac în LB[1,6].

Biopsia tegumentară

Poate să fie realizată în cazul DM, leziunile identificate fiind identice cu cele din lupusul eritematos, de aceea diagnosticul diferențial al afectării cutanate din cele două entități nu se poate tranșa histopatologic. Se pot identifica atrofie epidermică, vacuolizarea celulelor bazale, infiltrat limfocitar perivascular. Indicația de biopsie cutanată este rezervată cazurilor cu afectare tegumentară semnificativă; fiind nespecifică nu este indicată uzual[1].

Evaluarea prin rezonanță magnetică (IRM)

Evaluarea prin IRM și-a dovedit utilitatea la pacienții cu MII, permițând evaluarea unor arii musculare mari, cu alegerea ulterioară a locului biopsiei, apoi deosebirea leziunilor active de cele cronice, putând să diferențieze între mușchiul normal, edemul muscular, ca semn de activitate, și fibroză, ca eveniment final al procesului inflamator. Indicația de IRM este dată de:

- Suspiciunea de miozită neînsoțită de creșterea enzimatică sau biopsia pozitivă;
- Confirmarea DM amiopatice, caz în care evaluarea prin IRM este negativă;
- Pacienții diagnosticați cu MII care au slăbiciune musculară persistentă, permițând diferențierea activității de leziunile cronice, inactive;
- Diagnosticul diferențial al altor patologii miopatice;
- Optimizarea alegerii locului de biopsie[23,40].

Anomaliile imunologice

Așa cum am menționat deja, în MII poate să fie întâlnită o paletă largă de autoanticorpi, ajutând la delimitarea subgrupurilor și mai buna monitorizare a acestor pacienți. Peste 90% din pacienți au anticorpi

TABELUL 13. Criteriile EULAR/ ACR 2017 pentru clasificarea MII

	Cu biopsie	Fără biopsie
Vârsta la debut a simptomelor >18 ani și <40 de ani	1,3	1,5
Vârsta la debut a simptomelor peste 40 de ani	2,1	2,2
Slăbiciune musculară simetrică, progresivă, proximală a membrelor superioare	0,7	0,7
Slăbiciune musculară simetrică, progresivă, proximală a membrelor inferioare	0,8	0,5
Slăbiciunea flexorilor cervicali	1,9	1,6
Slăbiciune proximală mai mult decât distală, la nivelul piciorului	0,9	1,2
Rash heliotrop	3,1	3,2
Papule Gottron	2,1	2,7
Semnul Gottron	3,3	3,7
Disfagie sau dismotilitate esofagiană	0,7	0,6
Anti-Jo1 prezenți	3,9	3,8
Creșterea enzimelor de necroză musculară	1,3	1,4
Infiltrat inflamator în endomisium, fără invadarea miofibrelor		1,7
Infiltrat inflamator în perimisium și perivascular		1,2
Atrofie perifasciculară		1,9
Fibre musculare cu vacuole		3,1

antinucleari (ANA) sau anticorpi anticitoplasmici. Ținând cont că majoritatea anticorpilor specifici miozitei fac parte din grupul anticorpilor anticitoplasmici, un test ANA negativ nu exclude prezența acestora. Tabelele 9 și 10 cuprind principalii anticorpi asociați miozitei sau specifici miozitei[20].

Alte investigații

Sindromul biologic inflamator nespecific poate să fie întâlnit în perioadele de activitate ale MII. Evaluarea afectării de organ se face cu investigațiile specifice:

- Radiografie cord-pulmon, probe funcționale respiratorii, tomografie cu rezoluție înaltă, lavaj bronhoalveolar;
- Videofluoroscopie faringo-esofagiană;
- Electrocardiografie, ecocardiografie, scintigrafie cardiacă sau IRM cardiacă;
- Capilaroscopie.

Diagnosticul pozitiv

Se stabilește în baza examenului clinic, cu confirmarea suferinței miopatice prin analize de laborator (creșterea CK) și imagistice (IRM), evaluarea pentru prezența autoanticorpilor, biopsia musculară inclusiv cu imunohistologie, la acestea adăugându-se și investigațiile necesare identificării afectării de organ. Nu există criterii de diagnostic, însă există elaborate mai multe seturi de criterii de clasificare ce pot fi de ajutor și în practica curentă, pentru a putea identifica mai ușor elementele specifice.

Ca și pentru alte patologii autoimune, se desfășoară un efort susținut al organizațiilor internaționale de a identifica modalități optime de cuantificare, evaluare, clasificare și tratament, astfel încât și pentru MII, criteriile de clasificare au fost supuse încercării permanente de creștere a sensibilității și specificității.

Primele criterii de clasificare și cele mai utilizate au fost propuse de Bohan și Peter, în 1975, având o sensibilitate de 70% de a diagnostica o miozită și o specificitate de 93% de a diferenția pacienții cu MII de cei cu lupus eritematos sistemic sau sclerodermie, fiind nevoie de:

1. Slăbiciune musculară simetrică.
2. Creșterea enzimelor musculare.
3. Modificări miopatice la evaluarea prin EMG.
4. Modificări specifice la biopsia musculară, în absența altor anomalii.
5. Erupție cutanată specifică.

Pacienții sunt clasificați ca având DM dacă au încă 3 criterii pe lângă erupția specifică, iar pacienții cu prezența criteriilor 1-4 sunt încadrați ca PM. În absența altor cauze de miopatie și a îndeplinirii tuturor criteriilor necesare, diagnosticul de PM era probabil pentru 3 din criteriile 1-4 și posibil pentru 2, iar pentru DM, diagnosticul probabil era sugerat de prezența criteriului 5 cu încă 2 din 1-4 și posibil pentru criteriul 5 și 1 criteriu din 1-4[41,42]. Aceste criterii nu permit clasificarea ca DM amiopatică și nu sunt extrem de eficiente pentru PM, la care diagnosticul diferențial este destul de extins.

De aceea, în 2017, *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) și *American College of Rheumatology* (ACR) au elaborat un set nou de criterii, ce cuprinde 16 variabile clinice, serologice și histopatologice care primesc fiecare un scor proporțional

TABELUL 14. Încadrarea ca MII în funcție de scorul de clasificare EULAR/ACR 2017

	Cu biopsie	Fără biopsie
MII probabilă	>6,7	>5,5
MII definită	>8,7	>7,5

cu importanța lor, scorul final fiind suma tuturor elementelor găsite[43]. Acest scor se regăsește în Tabelele 13 și 14, dar poate fi calculat ușor prin accesarea pe web.

Chiar dacă îmbunătățit, nici acest set de criterii nu face distincția dintre diferitele subtipuri de MII, precum miozita necrozantă mediată imun sau DM amiopatică, fiind totodată limitat la un singur criteriu imunologic (anticorpii anti-Jo1)[1].

Formele clinice

Dermatomiozita

Pacienții cu DM clasică prezintă slăbiciune musculară simetrică, creșterea enzimelor musculare și afectare cutanată specifică (rash heliotrop, leziuni Gottron, semnul șalului etc.). Se asociază cu o pleiadă largă de autoanticorpi asociați sau specifici miozitei, fiecare dintre aceștia impunând monitorizarea pentru eventualele afectări extramusculare sau asocierea cu neoplazia (Tabelele 9 și 10).

DM amiopatică se caracterizează prin prezența leziunilor cutanate în absența semnelor clinice sau paraclinice de suferință musculară. Diagnosticul este provizoriu în primele 6 luni (afectarea musculară putând să apară ulterior afectării cutanate, devenind DM clasică), devine confirmat după 2 ani și, deși suferința musculară este absentă, și acești pacienți pot asocia afectare pulmonară sau neoplazie, impunând monitorizare[1,23].

Polimiozita

Pacienții cu PM prezintă slăbiciune musculară simetrică proximală, mai ales la nivelul centurii pelviene, cu creșterea enzimelor musculare, fără să asocieze leziuni cutanate, ceea ce face diagnosticul diferențial mai complicat, atât cu cauze neinflamatorii de miopatie (metabolică, endocrină), cât și cu alte subtipuri de MII, precum sindromul *overlap* sau miozita necrozantă mediată imun, impunând evaluarea obligatorie a profilului imunologic[1].

Sindromul *overlap*

Nu de puține ori se constată apariția manifestărilor musculare la pacienții cu lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică, boală mixtă de țesut conjunctiv și, mai rar, în asociere cu artrita reumatoidă și sindromul Sjögren. De obicei, suferința este minimă sau subclinică, cu creșterea ușoară a CK[1].

Sindromul anti-sintetază

Se caracterizează prin prezența miopatiei inflamatorii, a manifestărilor extramusculare cu boală interstițială pulmonară, a manifestărilor cutanate cu „mâna de mecanic“, a artritelor, fenomenului Raynaud și anticorpilor specifici împotriva aminoacil-ARNt sintetazei. Ca și particularitate, acest subgrup de MII nu are risc crescut de neoplazie[1,23].

Miopatia necrozantă mediată imun

Este asemănătoare PM, diferența făcând-o anticorpii specifici (Tabelul 10), în timp ce evaluarea histopatologică evidențiază infiltrat inflamator minim cu necroză musculară extensivă. Nu întotdeauna se poate face asocierea cu expunerea la statine[1].

Miozita cu corpi de incluziune

Deși considerată subgrup al MII, miozita cu corpi de incluziune are caracteristici epidemiologice, clinice și histopatologice diferite. Astfel, se întâlnește mai frecvent la bărbații peste 50 de ani, caracterizându-se prin debutul lent, cu evoluția progresivă a suferinței, ce este predominant distală și asimetrică, disfagie frecventă care poate să preceadă afectarea scheletală și asocierea cu neuropatie. Examenul histopatologic evidențiază infiltrat inflamator în endomisium și fibre musculare cu vacuole și corpi de incluziune cu amiloid[1,23].

Diagnosticul diferențial

Slăbiciunea musculară, însoțită sau nu de creșterea enzimelor musculare, poate să fie întâlnită în diferite alte condiții în afara MII, precum suferințe infecțioase, miopatii induse de medicamente, metabolice, endocrinologice sau distrofii neuromusculare. Elementele sugestive pentru alternativele de diagnostic sunt:

- Slăbiciunea musculară asimetrică sau distală;
- Durerea musculară în absența slăbiciunii musculare;
- Atrofia musculară importantă;
- Antecedentele heredo-colaterale de boli musculare;
- Tabloul clinic predominant neuropatic;
- Anomaliile la examenul clinic, precum *scapula alata* sau hipertrofia predominantă a musculaturii gambei[9].

Dificultățile cele mai mari de încadrare corectă apar la PM (neavând elementele cutanate specifice sau autoanticorpi precum DM) și miozita cu corpi de incluziune (caracterul particular al tabloului clinic, cu asimetria afectării și asocierea cu neuropatia), de aceea, în aceste cazuri, evaluarea corectă a biopsiei

TABELUL 15. Principalele diagnostice diferenţiale de luat în considerare în cadrul MII

Categoria de boală	Exemple
Miopatii toxice, medicamentoase	Alcool, amiodaronă, colchicină, hidroxiclorochină, ciclosporină, statine, droguri recreaţionale, fibraţi
Miozite infecţioase	*Bacteriene:* stafilococ, streptococ, *Clostridium perfringens*, *Borrelia burgdorferi* *Virale: Influenza*, adenovirusuri, coxsackie, echovirusuri, citomegalic, Epstein-Barr, HIV, HTLV-1, hepatitice, SARS-CoV-2 *Paraziţi: Toxoplasma, Toxocara, Trichinella*
Boli endocrine	Hipo-/hipertiroidie, acromegalie, sindromul Cushing, hipo-/hiperparatiroidism, deficit de vitamina D, diselectrolitemii (hipopotasemie, hipo-/hipercalcemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie)
Boli metabolice dobândite	Uremie, insuficienţă hepatică, malabsorbţie
Distrofii musculare genetice	Distrofia Duchenne, distrofia fascio-scapulo-humerală
Anomalii ale joncţiunii neuro-musculare	Miastenia gravis, sindromul Eaton-Lambert
Boli caracterizate de denervare	Scleroza laterală amiotrofică
Boli metabolice congenitale	Anomalii de stocare a glicogenului (boala Pompe, boala McArdle) Anomalii de stocare a lipidelor (deficienţa de carnitină, deficienţa de carnitină-palmitoil-transferază) Anomalii mitocondriale
Rabdomioliză	Sindromul de strivire
Neuropatii proximale	Sindromul Guillain-Barré, porfiria acută intermitentă
Neuromiopatii carcinomatoase	Caşexia carcinomatoasă

musculare are un rol covârşitor. Ea trebuie să includă imunohistochimie, coloraţii pe probă congelată şi coloraţia hematoxilină-eozină[1,9].

Principalele diagnostice diferenţiale se regăsesc înTabelul 15.

Tratament

Există un număr redus de studii clinice care să aibă subiectul MII, astfel încât principiile de tratament au la bază opiniile experţilor, rezultatele unor studii de tip *open label* sau raportările de cazuri[44]. Ţinând cont de prezenţa a numeroase manifestări extramusculare, cel mai adesea este nevoie de implicarea unei echipe multidisciplinare (medicină internă, reumatologie, pneumologie, gastroenterologie, neurologie, cardiologie, reabilitare medicală), permiţând astfel ca, după ce a fost stabilit corect diagnosticul de MII, să fie identificat subgrupul din care face parte, pe baza evaluării autoanticorpilor şi a biopsiei musculare, cu diagnosticarea promptă a eventualelor manifestări extramusculare. Identificarea subtipului este importantă pentru alegerea schemei terapeutice şi durata tratamentului, existând particularităţi pentru acestea.

Evidenţierea prezenţei unor factori de prognostic negativ este de asemenea importantă în elaborarea planului terapeutic şi de monitorizare. Deşi nu foarte bine definiţi, drept factori de prognostic rezervat pentru MII sunt citaţi:

- Vârsta înaintată la debut, multiple comorbidităţi asociate;
- Activitatea miopatică severă (creştere importantă a CK, afectarea musculaturii cefei, a deglutiţiei);
- Diagnosticul întârziat;
- Afectarea severă pulmonară, cardiacă, digestivă sau calcinoza;
- Asocierea cu neoplazia;
- Miozita cu corpi de incluziune;
- Prezenţa anticorpilor anti-sintetază, anti-TIF-1γ, anti-MDA-5[44].

Tratamentul MII are drept scop reducerea cât mairapidă a procesului inflamator, pentru a obţine funcţionarea cât mai aproape de normal a grupelor musculare afectate şi a limita suferinţa extramusculară, atunci când există. Ţinând cont de caracterul fluctuant al bolii, introducerea sau escaladarea tratamentului se face prin evaluarea corectă şi completă a fiecărui caz în parte, pentru a putea diferenţia activitatea bolii de leziunile ireversibile, situaţie în care introducerea terapiei antiinflamatoare/imunosupresoare poate să reprezinte sursa unor complicaţii inacceptabile. Boala activă este sugerată de scăderea forţei musculare, fatigabilitate, rash, artrite, disfagie, dispnee, în prezenţa valorilor crescute ale CK şi altor enzime musculare (inclusiv troponină), biopsie cu infiltrat inflamator şi IRM musculară cu semne de inflamaţie şi edem. La polul opus, slăbiciunea musculară în prezenţa atrofiilor, calcificărilor, contracturilor articulare, hipo-/hiperpigmentărilor cutanate, cu valoare scăzută a creatininei, cu biopsie cu fibroză şi IRM cu atrofie musculară şi infiltrare grasă a muşchiului sugerează suferinţa ireversibilă.

TABELUL 16. Imunosupresoarele utilizate în tratamentul MII

Medicament	Doză	Indicații speciale	Monitorizare
Metotrexat (MTX)	10 mg/săpt., crește până la 25 mg/săpt.	PM, DM, sindromul anti-sintetază	Hemogramă, transaminaze
Azatioprină (AZA)	150-200 mg/zi	PM, DM, boală pulmonară interstițială	Hemogramă, transaminaze
Micofenolat mofetil	1-3 g/zi	MII cu boală pulmonară interstițială MII refractară la prednison cu MTX sau AZA	Hemogramă, transaminaze
Hidroxiclorochină	200-400 mg/zi	DM, DM cu neoplazie, manifestări extramusculare ca artrită, fatigabilitate, paniculită	Monitorizare a fundului de ochi pentru depistarea retinopatiei
Ciclofosfamidă	Oral 1-2 mg/kg/zi (maximum 150 mg/zi) Puls-terapie lunară, maximum 1 000 mg/puls, cu monitorizarea dozelor cumulative	MII cu vasculită sau boală pulmonară interstițială, MII severă	Monitorizare – hemogramă, sumarul de urină
Ciclosporină Tacrolimus	2,5-5 mg/kg/zi 0,1-0,2 mg/kg/zi	MII asociată cu boală pulmonară interstițială, MII refractară la glucocorticoizi în asociere cu celelalte imunosupresoare	Hemogramă, creatinină, tensiunea arterială, nivelul seric de ciclosporină, datorită numeroaselor interacțiuni alimentare sau medicamentoase

Ca și principii generale, tratamentul se bazează pe componentele medicamentoasă și igieno-dietetică, în care reabilitarea funcțională joacă și ea un rol important.

Tratamentul medicamentos

Glucocorticoterapia reprezintă încă baza tratamentului pacienților cu MII, chiar dacă în ultimii ani există o tendință clară de a adăuga terapie imunosupresoare cât mai precoce, mai ales acelor pacienți cu factori de prognostic negativ, pentru a limita acumularea de reacții adverse și a obține un răspuns maxim și susținut, cu limitarea pierderii funcției[23,44].

Terapia inițială se realizează prin administrarea orală de glucocorticoizi, doza echivalentă de prednison de 1 mg/kg/zi, în priză unică, pentru a limita apariția efectelor adverse, dar în caz de răspuns inadecvat se poate împărți doza zilnică în două prize. În prezența formelor severe de miozită, cu factori de prognostic prost și afectare severă pulmonară, cardiacă sau digestivă, administrarea inițială se poate face sub formă de puls-terapie intravenoasă cu metilprednisolon, 1 000 mg/zi, trei zile consecutive. Răspunsul la tratament (dictat în special de evoluția clinică, cu creșterea forței musculare) va coordona rata de scădere a dozei zilnice, însă, având în vedere riscul de recădere la o scădere prea rapidă, nu este indicat ca reducerea dozei (*tapering*) să înceapă mai devreme de 4-6 săptămâni. Ulterior, scăderea se face cu 10 mg la fiecare două săptămâni până la doza totală de 20 mg/zi, când va continua mai lent până la o doză de întreținere de 5-10 mg/zi. Este indicat ca doza de întreținere de 5-10 mg/zi să continue minimum 6 luni, putându-se trece și la administrarea alternativă pentru reducerea riscului de impregnare cortizonică. Monitorizarea tratamentului prin valoarea CK trebuie să țină cont de lipsa de paralelism între modificarea forței musculare și dinamica enzimatică, evitând astfel scăderea prea rapidă a dozei de cortizon, cu recădere precoce[23,44].

Terapia cortizonică pe o perioadă îndelungată poate să atragă numeroase efecte secundare (osteonecroză, osteoporoză, hipertensiune arterială, hiperglicemie, diselectrolitemii, cataractă și, nu în ultimul rând, un risc mai mare de infecții). Miopatia cortizonică trebuie să fie suspectată când slăbiciunea musculară reapare la un pacient altfel tratat, cu semne asociate de impregnare cortizonică (sindrom Cushing) și valori normale/scăzute ale CK. Evaluarea prin EMG și IRM este și ea utilă, lipsind modificările de miozită, iar eventuala biopsie va arăta atrofia selectivă a fibrelor tip II. Riscul cel mai mare este la glucocorticoizii fluorurați (dexametazona), impunând trecerea pe preparate nefluorurate (PDN), reducerea dozelor și suplimentarea cu vitamina D[9,23].

Terapia imunosupresoare

Deși glucocorticoizii reprezintă încă standardul de aur pentru tratamentul MII, ca practică generală se acceptă introducerea terapiei imunosupresoare în paralel cu corticoterapia, pentru a reduce riscul efectelor adverse și pentru răspunsul mai rapid și mai susținut, mai ales dacă există afectarea mușchilor faringieni sau respiratori.

Terapiile imunosupresoare utilizate – metotrexat, azatioprină, micofenolat mofetil, ciclosporină și

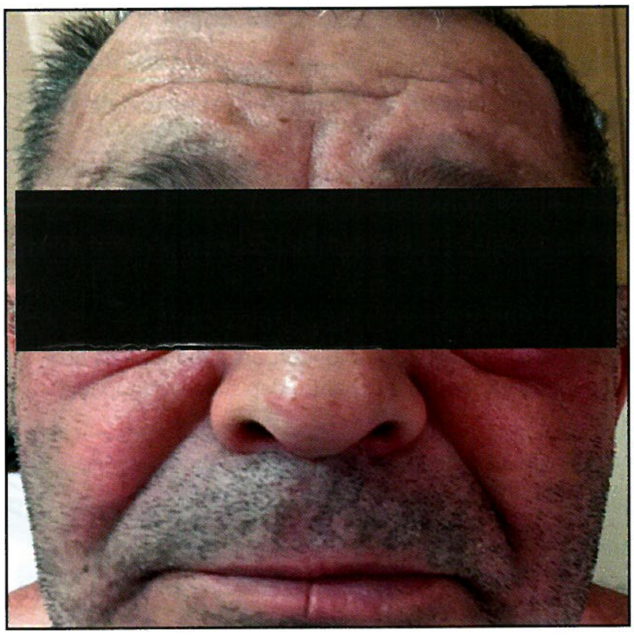


FIGURA 26. Rash heliotrop

tacrolimus, ciclofosfamidă, hidroxiclorochină – se vor alege ținând cont de particularitatea fiecărui caz, manifestările extramusculare asociate, posibilitățile pacienților de a adera la programele de monitorizare. Tabelul 16 cuprinde imunosupresoarele utilizate pentru MII[23,44].

Imunoglobulinele intravenos

Datorită efectului rapid și lipsei imunosupresiei asociate, imunoglobulinele intravenos sunt considerate în prezent o soluție salvatoare, fiind indicate ca terapie de prima linie în MII severe, rapid progresive, cu afectare musculară sau extramusculară care amenință viața, disfagie importantă și risc de aspirație sau la pacienții care asociază infecții severe, fiind aprobat de *US Food and Drug Administration* (FDA) ca terapie de linia a doua pentru pacienții cu DM refractară[23,44,45]. Doza recomandată este de 1-2 g/kg, divizată pentru administrare în două zile consecutive, repetată lunar, 3-6 luni, administrarea putând să fie continuată și peste această perioadă, atunci când există beneficiu. Este necesară monitorizarea intraspitalicească a pacientului pentru a putea preveni/identifica precoce posibilele reacții adverse: reacții alergice, tromboze, hemoliză, sindroame pseudogripale[44].

MII refractare

În situații excepționale, neresponsive la schemele de tratament menționate, există date care sugerează utilitatea rituximabului în formele de MII cu anticorpi anti-Jo-1 sau anti-Mi-2 sau a inhibitorilor de kinază Janus, mai ales în DM (studii în desfășurare). Înțelegerea mecanismelor patogenice va contribui în viitor la conturarea unor scheme de tratament cât mai eficiente, care să permită păstrarea funcției de organ cu minimum de efecte adverse[23].

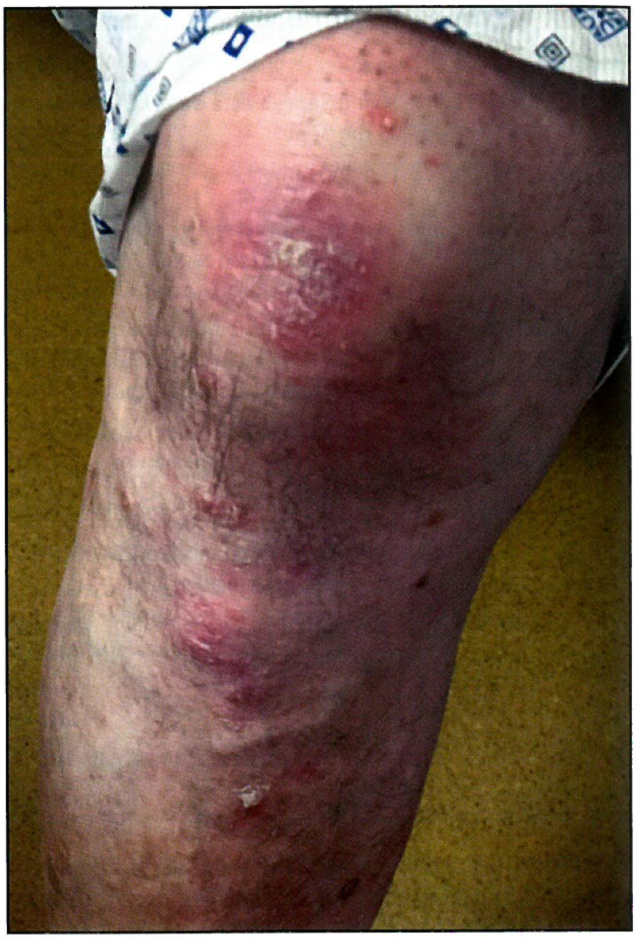


FIGURA 27. Leziuni Gottron

Reabilitarea medicală

Are scopul de a crește capacitatea funcțională a pacientului, prin exerciții fizice adaptate fiecărui moment de evoluție a bolii și fiecărui pacient. În perioadele de activitate miozitică importantă, este indicată mobilizarea pasivă, însă, pe măsura creșterii forței musculare, programul de reabilitare activă devine din ce în ce mai important, contribuind la menținerea mobilității și prevenirea contracturilor definitive. O formă aparte de MII din punct de vedere clinic, al modificărilor anatomopatologice, precum și terapeutic este reprezentată de miozita cu corpi de incluziune. Răspunsul inconstant la glucocorticoizi, imunosupresoare face ca terapia fizică să capete un rol cu adevărat important în prevenirea complicațiilor ireversibile[44].

Evoluție, prognostic, complicații

MII reprezintă boli cronice, fără tratament etiologic până în prezent, prin urmare evoluția pacienților va fi grevată de perioade de exacerbări și remisiuni, în timp putând să predomine leziunile ireversibile, cu contracturi și atrofii musculare care scad semnificativ calitatea vieții pacientului. Totodată, manifestările extramusculare și acumularea de efecte adverse secundare corticoterapiei prelungite sau imunosupresiei vor avea și ele un impact asupra prognosticului.

Fiecare episod nou de activitate poate să determine pierderea de masă și funcție musculară, iar severitatea și probabilitatea de recădere depinde de subtipul de MII, fiind mai mare în PM față de DM. Miozita cu corpi de incluziune, prin caracterul particular clinic și probabilitatea redusă de răspuns la tratament, precum și sindromul anti-sintetază, prin afectarea extramusculară, asociază un prognostic mai rezervat față alte forme de MII. Asocierea cu neoplazia, ce poate să fie diagnosticată și după diagnosticul de MII (cel mai adesea fiind vorba de DM) impune screeningul complet atât la momentul diagnosticării, cât și ulterior, identificarea și tratarea neoplaziei putând chiar să șteargă MII. Identificarea fenotipului în funcție de autoanticorpi permite monitorizarea adecvată pentru identificarea afectării extramusculare și tratarea promptă a acesteia, pentru a preveni instalarea leziunilor ireversibile[1,9].

În concluzie, MII reprezintă un grup eterogen de boli, însoțite nu de puține ori de afectare extramusculară uneori potențial letală, a căror recunoaștere și tratare rapide poate îmbunătăți considerabil prognosticul.

DE REȚINUT

- Miopatiile inflamatorii reprezintă un grup eterogen de suferințe musculare dobândite, clasificate în subtipuri cu caracteristici specifice, pe baza tabloului clinic, imunologic și imunohistochimic.
- Monitorizarea și tratamentul MII trebuie să aibă în vedere recunoașterea diferitelor subtipuri, îmbunătățind astfel prognosticul pacienților.
- Afectarea extramusculară este reprezentată de patologiile pulmonară, digestivă, cutanată, vasculară, adesea fiind nevoie de o echipă multidisciplinară pentru diagnosticare și tratament.
- Asocierea cu neoplazia, mai ales în cazul dermatomiozitei, face necesar screeningul atent al acestor pacienți minimum 5 ani după diagnosticul de miozită inflamatorie.

Bibliografie

1. Aggarwal R, Ascherman DP, Oddis CV. Clinical features, classification, and epidemiology of inflammatory muscle disease. In Rheumatology, Coord. Hochberg MC. BaseL, Springer, 2022, pp. 1357-1370.
2. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol* (Oxford). 2015; 54(1): 50-63.
3. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, et al. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(7): 1192-1196.
4. Hengstman GJD, van Venrooj WJ, Vencovsky J, et al. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 1410142.
5. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum.* 2009: 60(8): 2499-2504.
6. IE, Lundberg. Etiology and pathogenesis of inflammatory muscle disease (myositis). In Rheumatology, coord. Hochberg MC, Basel. Springer, 2022, pp. 1371-1381.
7. Chinoy H, Lamb JA, Olliver WE, et al. Recent advances in the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: 216.
8. Miller FW, Chen W, O Hanlon TP, et al. Genome-wide association study identifies HLA 8.1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes Immun.* 2015; 16: 470-480.
9. Predețeanu D. Boli inflamatorii musculare. În Esențialul în reumatologie, cooordonator Ionescu R. București, Ed. Amaltea, 2022, pp. 329-346.
10. Svensson J, Holmqvist M, Lundberg IE, et al.Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiophatic inflammatory myophaties: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1803-1808.
11. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, et al. Global surface ultraviolet irradiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle diseaase for The Inetrnational Myositis Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 285-293.
12. Basharat P, Christofer-Stine L. Immune – mediated necrotizing myopathy: update on diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17:72.
13. Bergua C, Chiavell H, Allenbach Y, et al. In vivo pathogenicity of Ig G from patients with anti-SRP or anti-HMGCR autoantibodies in immune-mediated necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 131-139.
14. Englund P, Lindroos E, Nennesmo I, et al. Skeletal muscle fibers express major histocompatibility complex class II antigens independently of inflammatory infiltrates in inflammatory myophaties . *Am J Pathol.* 2001;159:1263-1273.

15. Greenberg SA. Dermatomyositis and type 1 interferons. *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12(3): 198.

16. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies; and COVID-19 implications. *Acta Myologica.*2020;39:289-301.

17. Salomonsson S, Lundberg IE. Cytokines in idiopathic inflammatory myophties, *Autoimmunity.* 2006;39:177-190.

18. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol.* 1990; 27: 343-356.

19. Dastmalchi M, Alexanderson H, Loell I, et al. Effect of physical training on the proportion of slow twitch type 1 muscle fibres, a novel nonimmune – mediated mechanism for muscle impairment in polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1303-1310.

20. Alenzi FH. Myositis specific autoantibodies: a clinical perspective. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews.* 2020;12: 9-14.

21. Albrecht I, Wick C, Hallgren A, et al. Development of autoantibodies against muscle-specific FHL1 in severe inflammatory myopathies. *J Clin Invest.* 2015;125:4612-4624.

22. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhance autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiophatic inflammatory myopathy . *J Exp Med.* 2005;201:591-601.

23. Schimdt J. Current classification and management of inlammatory miopathies. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5:109-129.

24. Rose MR, Group EIW.188th ENMC International Workshop: inclusion body myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2013; 23(12): 1044-1055.

25. Miller FW, Rider LG, Chung YL, et al. International myositis outcome assessment collaborative study group. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopatic inflammatory myophaties. *Rheumatol (Oxford).*2001; 40(11): 1262-73.

26.Shirani Z, Kucenic MJ, Caroll CL, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 273-276.

27. Schnabel A, Hellmich B, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(6):701-706.

28. Odds CV, Okano Y, Rudert WA, et al. Serum autoantibody to the nucleolar antigen Pm-Scl. Clinical and immunogenetic associations.*Arthritis Rheum.* 1992;35(10):1211-1217.

29. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al. Interstitial lung disease and anti Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax.* 2008;63:53-59.

30. Hayashi S, Takaka M, Kobayashi H, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases polymiositis/ dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008; 35: 260-269.

31. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, et al.Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2009; 28(6): 614-622.

32. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis/ dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005; 32: 58-64.

33. Vancsa A, Csipo I, Nemeth J, et al.Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive / Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 989-994.

34. Hughes AJ, Ferguson I, Rankin E, Kane K. Polymyositis as a cause of total gut failure. *Ann Rheum Dis.* 2002; 62: 305-306.

35. Abraham S, Begum S, Isenberg DHepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 123-129.

36. Selva – O'Callaghan A, Casselas E, de Torres I, et al. Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 49-54.

37. Zhang L, Wang GC, Ma L, et al. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2012; 35(11): 686-691.

38. Alyan O, Ozdemir O, Geyk B, et al. Polymiositis complicated with complete atrioventricular block: a case report and review of the literature. *Angiology.* 2003; 54: 729-731.

39. Dorph C, Nennesmo I, Lundberg IE. Percutaneous conchotome muscle biopsy. A useful diagnostic and assessment tool. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1591-1599.

40. Schulze M, Kotter I, Ernemann U, et al. MRI findings in inflammatory muscle diseases and their noninflammatory mimics. *AJR.* 2009; 192: 1708-1716.

41. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.*1975; 292(7): 344.

42. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.*1975; 292(8): 403.

43. Lundberg IE, Tjamlund A, Bottal M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(12): 1995.

44. Schiffenbauer AI, Miller FW. Management of inflammatory muscle disease. In Rheumatology, Hochberg MC, Basel. Springer, 2022, pp. 1387-1394.

45. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessi J, et al. Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. *N Engl J Med.* 2022; 387(14): 1264.

BOALA MIXTĂ DE ȚESUT CONJUNCTIV

Elena-Sînziana Daia-Iliescu

Definiție

Boala mixtă de țesut conjunctiv (BMTC) este definită ca boala reumatică sistemică descrisă de combinația de elemente clinice din mai multe boli reumatice mediate imun – lupus eritematos sistemic (LES), scleroză sistemică (SS), poliartrită reumatoidă (PR) și polimiozită (PM) – și de elemente paraclinice constând în titruri înalte de autoanticorpi anti-U1-ribonucleoproteina (U1-RNP). Adesea, la debut sunt prezente una-două manifestări clinice care ridică suspiciunea unei boli de țesut vasculo-conjunctiv, iar anticorpii specifici orientează diagnosticul[1].

Date epidemiologice

BMTC este o boală rară, datele indică o incidență de aproximativ 1,9-2,1/milion/an, cu raportul femei/bărbați de 3,3/1. Precum în majoritatea bolilor mediate imun, vârsta medie la diagnosticare este tânără, de 37,9 ani, conform datelor din studii[2].

Etiopatogenie

Cauza bolii este necunoscută. Ca și în alte boli mediate imun, probabil constă în interacțiunea predispoziției genetice cu factorii de mediu, ducând la dezordine imunologică, modificarea antigenelor proprii, cu activarea celulelor efectoare și lezare imună.

Patogenia BMTC presupune interacțiunea complexă între imunitatea înnăscută și cea dobândită; modificările structurale ale antigenelor (Ag) în timpul apoptozei sau a altor Ag proprii duc la un răspuns imun mediat de Ag, cu activarea imunității înnăscute, producția de autoanticorpi (Ac), activarea limfocitului B, precum și a limfocitelor CD4 și CD8[3].

Anticorpii anti-U1RNP (Ac anti-U1-RNP) sunt marca imună a bolii, astfel că aceștia și antigenele lor au rol important în patogenie. Ei sunt îndreptați împotriva antigenelor nucleare sensibile la ARN-ază U1-RNP) și au aspect pătat grosier pe substratul celular Hep2, la imunofluorescența indirectă, ca și Ac anti-Sm și anti-Ro/SS-A.

Ac anti-U1-RNP se întâlnesc tipic, în special în titruri crescute, la pacienții cu BMTC și sunt un criteriu de diagnostic. În titruri mai mici se întâlnesc într-un subgrup de pacienți cu LES (40-60% dintre aceștia) și în alte boli mediate imun, ca PR, SS, sindromul Sjögren și PM[1,4-6].

În ceea ce privește corelația între expresia clinică și prezența anticorpilor, este presupus rolul protector al Ac anti-U1-RNP. Astfel, prezența acestora indică o evoluție mai blândă și un prognostic mai bun și în cazul afectărilor importante de organ, precum miozita, alveolita fibrozantă, hipertensiunea pulmonară sau afectările renală și neurologică[1,7].

Histopatologic, se întâlnesc leziuni vasculare difuze de vas mic, mediu și mare, proliferare endotelială și microtromboze locale[8].

Tabloul clinic

Încă de la definirea bolii ca entitate separată, de către Sharp, în 1972, s-a ridicat ipoteza unei boli noi sau a unui stadiu precoce al uneia dintre bolile de țesut conjunctiv deja cunoscute (LES, PM, SS), date fiind elementele clinice comune și faptul că, la debut, nu toate elementele clinice sunt prezente.

La debut, elementele clinice sunt nespecifice, ele pot consta în astenie fizică, subfebră, fenomen Raynaud (paloarea și cianoza ulterioară a degetelor), edemul degetelor (*puffy fingers*), iar asocierea cu prezența anticorpilor antinucleari (ANA) poate ridica suspiciunea mai multor variante de boli reumatice mediate imun.

În ceea ce privește criteriile de diagnostic, au fost mai multe variante propuse, dar elementele comune constau în prezența anticorpilor anti-U1-RNP împreună cu cel puțin trei dintre următoarele: edemul degetelor, sinovită, miozită, fenomen Raynaud și acroscleroză. Privind în detaliu, însă, există un tablou clinic care poate orienta clinicianul spre BMTC mai degrabă decât spre o altă boală de țesut conjunctiv, precum LES sau SS. Acesta constă în asocierea de:[9-14]

- Fenomen Raynaud, edemul mâinilor sau al degetelor;
- Absența afectării severe renale sau a sistemului nervos central (SNC);

TABELUL 17. Împărțirea elementelor clinice ale BMTC în funcție de boala de la care sunt împrumutate, într-un studiu care a revizuit criteriile de diagnostic[15]

Manifestări comune	Fenomen Raynaud Edem al degetelor/mâinii
Lupus eritematos sistemic	Rash malar Poliartrită Adenopatii Pericardită/pleurezie Leucopenie sau trombocitopenie
Scleroză sistemică	Sclerodactilie Pneumopatie interstițială/ sindrom restrictiv/ DLCO scăzută Dismotilitate esofagiană sau dilatarea esofagului
Polimiozită/dermatomiozită	Slăbiciune musculară proximală Citoliză musculară EMG – traseu miopatic

- Afectare articulară mai severă și hipertensiune pulmonară;
- Paraclinic, prezența Ac anti-U1RNP.

Împărțirea elementelor clinice ale BMTC în funcție de boala de la care sunt împrumutate, într-un studiu japonez care a încercat revizuirea criteriilor de diagnostic, este cuprinsă în Tabelul 17[15].

Afectarea cutanată constă în fenomen Raynaud, care apare precoce, urmat sau neurmat, în evoluție, de edemul degetelor ori al mâinii și de sclerodactilie. Capilaroscopia este o metodă la îndemână de evaluare a modificărilor vasculare asociate fenomenului Raynaud. Frecvent apar scăderea densității capilare, cu zone avasculare focale, anse capilare dilatate, cu aspect tortuos – tipar întâlnit frecvent la pacienții cu SS, însă rareori la cei cu LES. De asemenea, fotosensibilitate, telangiectazii, rash malar sau leziuni din dermatomiozită.[16,17]

La nivelul mâinilor pot fi identificate elemente din SS, dar și din LES și PR sau din dermatomiozită. Astfel, apar edemul (*puffy fingers*), ulterior fibroza și indurarea tegumentară (sclerodactilie); se pot asocia ulcerații digitale cu cicatrici de tip „mușcătură de șoarece", acroscleroză, modificări unghiale sau calcinoză.[18-22]

Afectarea articulară este frecventă și constă în artralgii sau artrite ușoare ale articulațiilor mici ale mâinilor, mai evidente decât cele din LES, evoluând până la artrită erozivă cu deformări „în gât de lebădă" sau „în butonieră", ca în PR, chiar și artrită mutilantă. Paraclinic, factorul reumatoid (FR) este prezent la aproximativ 70% dintre pacienți.[1,23,24]

Afectarea musculară, miopatia inflamatorie, este unul dintre elementele clinice întâlnite frecvent încă de la debut (aproximativ 75% dintre pacienți). Poate fi ușoară sau doar subclinică – creșterea enzimelor musculare fiind singurul semn de afectare. Histopatologic, aspectul este de polimiozită, dar poate exista și afectare vasculară, ca în dermatomiozită. Miozita, pneumopatia interstițială și hipertensiunea pulmonară sunt cele mai importante afectări de organ și dictează prognosticul; totuși, asocierea cu Ac anti-U1-RNP indică o evoluție mai blândă[1].

TABELUL 18. Factorii de risc pentru dezvoltarea pneumopatiei interstițiale (PI) la pacienții cu BMTC[14,27]

Factorii de risc pentru dezvoltarea pneumopatiei interstițiale (PI) la pacienții cu BMTC
Fenomenul Raynaud
Disfagia
Sindromul inflamator persistent
Ac anti-Ro52
Ac anti-Sm
Factorii de risc pentru PI cu evoluție severă și progresivă
Modificările capilaroscopice
Ulcerațiile digitale

Afectarea pulmonară este rară la debut, poate evolua mult timp insidios, dar este frecventă în evoluția bolii, până la 75% dintre pacienți; este reprezentată de pneumopatia interstițială fibrozantă (PIF) și hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP); de asemenea, pot apărea pleurezia, alveolita hemoragică, boala tromboembolică, complicațiile infecțioase[25-27].

În PIF, simptomatologia este insidioasă, nespecifică, ulterior apar dispneea progresivă de efort, tusea seacă, durerea pleurală, însoțite de modificări ale auscultației pulmonare (raluri crepitante inițial bazal bilateral); paraclinic, modificări imagistice la CT cu înaltă rezoluție/radiografia pulmonară și modificări ale probelor funcționale respiratorii (sindrom restrictiv) și ale transferului alveolo-capilar, ca și ale testului de mers timp de 6 minute; aspectul paraclinic este comparabil cu cel din SS, deși mai blând în evoluție, dată fiind prezența anticorpilor anti-U1-RNP. Factori de risc pentru dezvoltarea PIF sunt fenomenul Raynaud, disfagia și sindromul inflamator (valoarea crescută a proteinei C reactive), prezența Ac anti-Ro52 și Ac anti-Sm, iar factorii de risc pentru afectarea severă și progresivă sunt modificările capilaroscopice și ulcerațiile digitale[14,27] (Tabelul 18).

HTAP este o cauză majoră de deces în BMTC, deși prognosticul și evoluția sunt mai bune decât în alte boli de țesut vasculo-conjunctiv, precum SS și LES. Mecanismul prin care apare HTAP constă în afectare vasculară pură, dar și microtromboze locale. Astfel, dezvoltarea HTAP se corelează cu modificări capilaroscopice similare celor din SS: densitatea capilară redusă, dezorganizarea arhitecturii normale, megacapilare, iar biologic, cu prezența Ac anti-celulă endotelială și a Ac anti-cardiolipină[1,14,26].

Este importantă căutarea proactivă a afectării pulmonare în BMTC, prin screeningul adecvat, ecografia

TABELUL 19. **Criteriile de diagnostic al BMTC – Alacron-Segovia și Villareal**[30]

Criteriul serologic: Ac anti-U1-RNP >100 U/ml
Criterii clinice – cel puțin trei dintre următoarele: Edem al mâinilor Sinovită* Miozită* (evidențiată histologic sau prin creștere enzimatică) Fenomen Raynaud Acroscleroză

**Cel puțin unul obligatoriu*

transtoracică cel puțin o dată pe an și evaluarea pulmonară prin HRCT (Fig. 28-30).

Afectarea cardiacă este rară și poate implica oricare dintre cele trei tunici ale cordului, cu pericardită, tulburări de ritm și conducere, valvulopatii, cel mai frecvent, prolaps de valvă mitrală. Pacienții asociază risc mai mare de ateroscleroză[14,27].

Manifestările digestive apar în special în BMTC cu elemente clinice de SS și sunt asemănătoare celor din această boală; modificările apar în treimea distală a esofagului, cu scăderea peristalticii, disfuncție sfincteriană, reflux gastric. Durerea abdominală se poate datora hipo- sau hipermotilității intestinale, serozitei, vasculitei mezenterice, pseudodiverticulilor, perforațiilor intestinale. Se întâlnesc și colangita biliară primară, hepatita autoimună sau sindromul Budd-Chiari.

Afectarea renală este rară, întâlnită în 25% dintre cazuri și frecvent asimptomatică, fiind presupus rolul protector renal al Ac anti-U1-RNP. Rareori se întâlnește glomerulonefrita membranoasă ori mezangială, cu sindrom nefrotic, sau criza renală, precum în SS. Răspunsul este frecvent favorabil la corticoterapie și renoprotecție cu inhibitori ai căii renină-angiotensină-aldosteron[2,28].

Diagnosticul pozitiv

Alegerea criteriilor de diagnostic a fost mult timp subiect de dezbatere. Cele mai utilizate sunt Alarcon-Segovia, care includ un criteriu serologic și criterii clinice: prezența Ac anti-U1-RNP cu titrul >100 U/l și cel puțin trei dintre următoarele elemente: edemul degetelor, sinovită, miozită, fenomen Raynaud și acroscleroză; cel puțin unul trebuie să fie reprezentat de sinovită sau miozită[29,30] (Tabelul 3).

De menționat că, frecvent, la debut nu sunt prezente toate elementele clinice, iar anticorpii antinucleari (ANA) pot fi pozitivi. Se conturează ideea unei boli de țesut conjunctiv, precum LES, PM, SS sau BMTC, urmând ca, în evoluție, să se stabilească diagnosticul[28].

În plus, în timp, pacienții diagnosticați cu BMTC pot evolua, pe fondul predispoziției genetice, spre una dintre bolile ale cărei elemente le conțin, precum LES sau SS.

Prezența Ac anti-U1-RNP, chiar și persistentă, nu presupune neapărat dezvoltarea bolii[28].

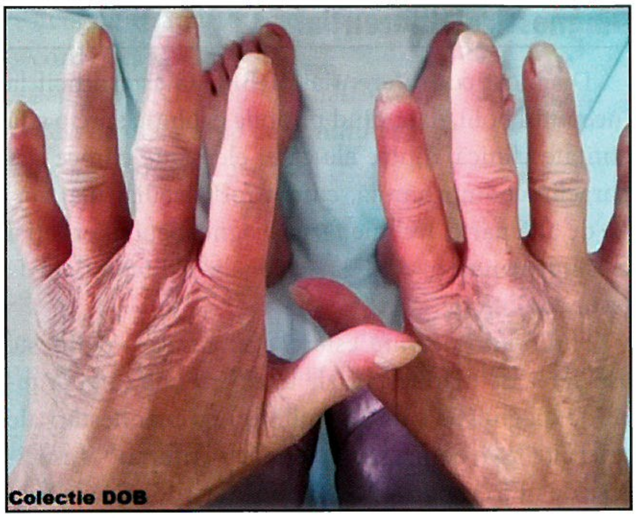


FIGURA 28. Sclerodactilie, resorbția falangei distale, cu fanere distrofice la o pacientă cu BMTC (Colecția Spitalului „Sf. Maria", Dr. Daniela Opriș-Belinski, cu acord).

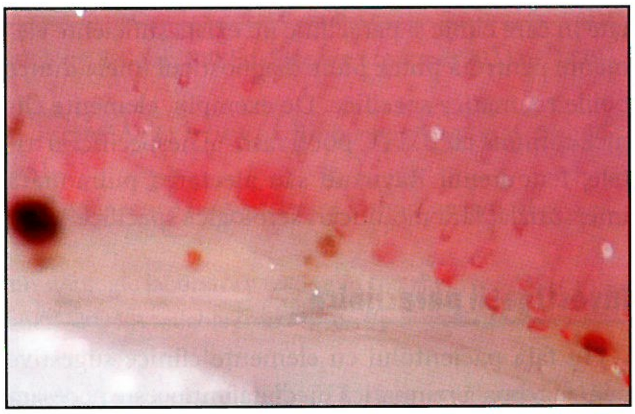


FIGURA 29. Imagine de capilaroscopie: densitate capilară moderat scăzută, capilare dilatate, ramificate, minimă dezorganizare arhitecturală, rare hemoragii capilare, tipar asemănător sclerozei sistemice al pacientei cu BMTC. (Colecția Spitalului „Sf. Maria", Dr. Daniela Opriș-Belinski, cu acord).

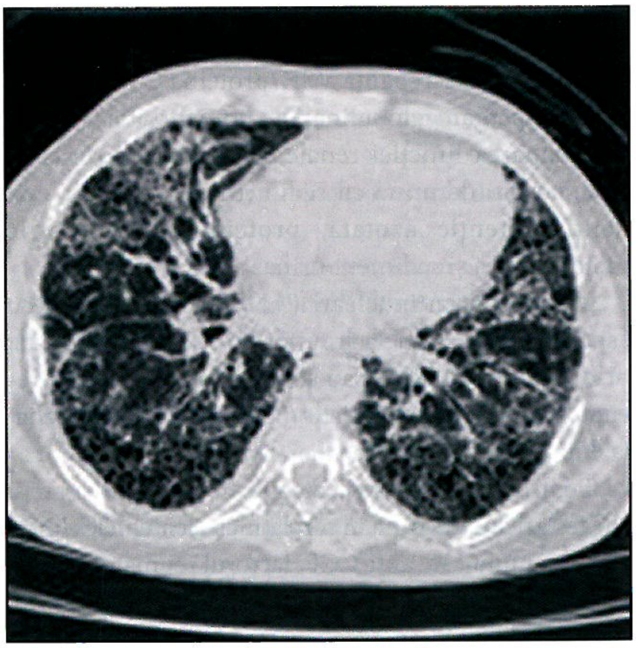


FIGURA 30. Tomografie computerizată toracică: pneumopatie interstițială, pericardită minimă, dilatarea esofagului toracic, posibil stenoză distală la o pacientă cu BMTC (Colecția Spitalului „Sf. Maria", Dr. Daniela Opriș-Belinski, cu acord).

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al BMTC este dificil la începutul bolii, dată fiind posibila evoluție spre o altă entitate clinică, dintre ale cărei elemente clinice sau paraclinice împrumută, cum a fost detaliat mai sus. Pe de altă parte, trebuie făcut diagnosticul diferențial cu sindroamele *overlap* sau cu boala nediferențiată de țesut conjunctiv.

Sindromul overlap este o entitate care definește asocierea de manifestări ale unei boli (ale cărei criterii de diagnostic sunt îndeplinite) cu manifestări ale unei alte boli, cum ar fi pacienții cu „rhupus" - asocierea de LES cu artrita reumatoidă (artrite erozive, factor reumatoid) sau cu scleroza sistemică/polimiozita. Elementele clinice pot fi comune cu cele ale BMTC, anticorpii însă nu.

Boala nediferențiată de țesut conjunctiv este o entitate în care clinic și paraclinic nu există suficiente elemente pentru a putea pune diagnosticul uneia dintre bolile reumatice specifice. De exemplu, elemente clinice comune cu BMTC pot fi rash-ul nespecific, artritele, fenomenul Raynaud sau afectarea pulmonară interstițială, fără modificări serologice specifice[31].

Investigații paraclinice

În fața pacientului cu elemente clinice sugestive pentru o boală reumatică mediată imun, este necesară evaluarea biologică uzuală, dar și a markerilor imuni.

Astfel, hemoleucograma poate arăta anemie (de boală inflamatorie, hemolitică, feriprivă), leucopenie cu limfopenie, trombocitopenie imună sau trombocitoză reactivă.

În boala activă se întâlnește sindromul inflamator (valori crescute ale proteinei C reactive, VSH, fibrinogenului) sau discrepanța VSH/proteina C reactivă, pe seama hipergamaglobulinemiei (anticorpilor).

Evaluarea funcției renale, a creatininei serice și a sumarului de urină cu sediment urinar poate evidenția retenție azotată, proteinurie, hematurie microscopică și sediment urinar activ.

Anticorpii antinucleari (ANA) sunt pozitivi, cu aspect pătat grosier la imunofluorescența indirectă, prin Ac anti-U1-RNP sau similari lor ca aspect (precum Ac anti-SM, Ac anti-Ro/SSA), cum a fost detaliat la etiopatogenie.

Pentru a încadra corect diagnosticul sunt necesare și alte testări de anticorpi, în corelație cu elementele clinice ale pacientului, Ac anti-CCP, factorul reumatoid, valorile complementului seric, Ac anti-ADNdc, Ac anti-Sm, Ac anti-Ro/-SSA, Ac specifici/asociați miozitei.

Pentru evaluarea pneumopatiei interstițiale (PI) este necesar screeningul precoce, ulterior monitorizarea prin probele funcționale respiratorii complexe, evaluarea CT de înaltă rezoluție. De asemenea, în evaluarea HTAP, ecografia cardiacă, eventual cateterismul cardiac; se folosesc și capilaroscopia, ecografia musculo-scheletală, electromiografia.

Tratament

Tratamentul medicamentos, în cazurile ușoare, poate consta în AINS sau corticoterapie, cu răspuns bun. Pentru artritele persistente și afectarea cutanată precum cele din LES se pot folosi antimalarice (hidroxiclorochina) sau remisive sintetice ca metotrexatul.

Pentru suferința vasculară se recomandă evitarea expunerii la frig, oprirea fumatului, folosirea de mănuși și de încălțăminte confortabilă. Se asociază vasodilatatoare, blocante de canale de calciu, analogi de prostaciclină sau inhibitori de receptori de endotelină - bosentan[32,33].

Tratamentul imunosupresor pentru boala pulmonară interstițială este orientat de ghidurile de tratament pentru scleroza sistemică, miopatii inflamatorii etc., și constă în micofenolat mofetil sau ciclofosfamidă, cu preferință pentru primul; datele recente din studiul RECITAL[34], care a inclus pacienți cu BMTC și PI tratați cu rituximab sau ciclofosfamidă, au arătat efectul pozitiv al acestora în PI, precum și un număr mai mic de efecte adverse și scăderea necesarului de cortizon la pacienții care au primit rituximab, comparativ cu cei care au primit ciclofosfamidă. Se pot asocia tratamentul cu antifibrotic (nintedanib) și doza medie de cortizon[35,36].

În ceea ce privește HTAP, tratamentul constă în anticoagulante, diuretice, blocante de canale de calciu, inhibitori de receptori de endotelină[36].

Prognosticul și monitorizarea bolii

Prognosticul BMTC este dat de afectarea de organ și complicațiile ce pot apărea pe parcursul bolii sau al tratamentului imunosupresor. Afectarea pulmonară prin pneumopatie interstițială cu afectarea a >10% din volumul pulmonar scade supraviețuirea la 5 și la 10 ani. HTAP este o cauză majoră de deces în BMTC, deși prognosticul și evoluția sa sunt mai bune decât în alte boli de țesut vasculo-conjunctiv, precum SS și LES. Asocierea cu Ac anti-U1-RNP indică o evoluție mai blândă.

Prezența elementelor clinice de scleroză sistemică sau de polimiozită indică un prognostic mai rezervat; de asemenea, afectarea cardio-pulmonară, HTAP *per se* sau asocierea fibrozei pulmonare reprezintă principala cauză de mortalitate, astfel încât screeningul și monitorizarea strictă a acestora este indicată.

Există astfel, conform ghidurilor, recomandarea de screening pentru HTAP la pacienții cu BMTC asimptomatici, dar care au elemente clinice de SS, sau la pacienții simptomatici, prin următoarele metode:

- Teste funcționale (spirometrie cu volume pulmonare) și DLCO la 3 luni;
- Ecografie transtoracică, la nevoie cateterism de cord drept;
- NT-pro-BNP (peptidul natriuretic N-terminal);
- Test de mers timp de 6 minute;
- Ecocardiografie de stres[36].

DE REȚINUT

- BMTC este o boală reumatică sistemică mediată imun, care cuprinde elemente clinice din LES, SS, polimiozită și PR, și, paraclinic, titruri crescute de anticorpi anti-U1-RNP; nu toate elementele clinice sunt prezente de la debut.
- Miozita, pneumopatia interstițială (PI) și HTAP sunt cele mai importante afectări de organ și dictează prognosticul; afectările cerebrale și renale sunt de obicei ușoare.
- Ac anti-U1-RNP au rol protector și indică evoluția mai blândă și prognosticul mai bun.
- Afectarea cardio-pulmonară – PI și HTAP – trebuie căutată proactiv prin screening și monitorizare strictă.

Bibliografie

1. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS, et al., eds. Rheumatology E-Book, 8th Ed. Elsevier Limitted; 2023. p. 1479–85.
2. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012 ;26(1):61–72.
3. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of mixed connective tissue disease: A short analytical review. *Clin Immunol.* 2008;128(1):8–17.
4. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R, et al. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15593352/
5. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS, et al., eds. Rheumatology E-Book, 8th Ed. 2023. Elsevier Limitted; 2023. p. 1381–5.
6. Bloch DB, Shmerling RH, Case SM. *Antibodies to double-stranded (ds)DNA, Sm, and U1 RNP* [Internet]. Available from: uptodate.com/contents/antibodies-to-double-stranded-ds-dna-sm-and-u1-rnp
7. Walace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes.* 8th ed: 20. 2013. p. 506–17.
8. Hoffman RW. Mixed connective tisssue disease. In: *Curr Opin Rheumatol Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:386-390.
9. Maldonado ME, Perez M, Pignac-Kobinger J, et al. Clinical and immunologic manifestations of mixed connective tissue disease in a Miami population compared to a Midwestern US caucasian population. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 Available from: /pmc/articles/PMC2919224/
10. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease: A longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum.* 1986;16(2):135–45.
11. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):3043–50.
12. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009 Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0029-1233312
13. Bennett RM, O'Connell DJ. The arthritis of mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1978. Available from: https://ard.bmj.com/content/37/5/397
14. Voon O. Clinical manifestations and diagnosis of mixed connective tissue disease [Internet]. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-mixed-connective-tissue-disease
15. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, et al. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): from the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Modern Rheumatol.* 2021;31(1):29–33.
16. Todoroki Y, Kubo S, Nakano K, et al. Nailfold microvascular abnormalities are associated with a higher prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with MCTD. *Rheumatology* (Oxford) [Internet]. 2022. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35285493/
17. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2005. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084319/

18. Yang D-H, Ho L-J, Lai J-H. Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3961981&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
19. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis and pre-systemic sclerosis: definition, recognition, clinical relevance and future directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10).
20. Kondo Y, Shimosegawa T. Direct effects of hepatitis C virus on the lymphoid cells. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3848137&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
21. Martínez-Barrio J, Valor L, López-Longo FJ. Facts and controversies in mixed connective tissue disease. *Med Clin (Barc)*. 2018 ;150(1):26–32.
22. Sen S, Sinhamahapatra P, Choudhury S, et al. Cutaneous manifestations of mixed connective tissue disease: study from a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2014. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470658/
23. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* [Internet]. 2013. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902481
24. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, et al. Rheumatoid factor isotypes in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2006. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391886/
25. Abobului MBV. Alte boli de țesut conjunctiv. În: Esențialul în reumatologie, sub redacția Ionescu R, editor, ed. a 3-a. Editura Amaltea, 2022, p. 347–53.
26. Voon O. *Clinical manifestations and diagnosis of mixed connective tissue disease* [Internet]. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-mixed-connective-tissue-disease?-search
27. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* [Internet]. 2013. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23637328/
28. Lakkis JI, Weir MR. Rheumatology E-Book, In: 8th ed. Elsevier; 2023, p. 312–24.
29. Kasukawa R. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear...* – Google Academic [Internet]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies&author=GC Sharp&author=R Kasukawa&author=GC Sharp&publication_year=1987&book=Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies
30. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol* [Internet]. 1996. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8970041/
31. Panush RS, Kramer N, Rosenstein ED. Undifferentiated systemic rheumatic. 2023.
32. Végh J, Soós G, Csipõ I, et al. Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: successful treatment with Iloprost. *Rheumatol Int* [Internet]. 2006. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16010558/
33. Naclerio C, D'Angelo S, Baldi S, et al. Efficacy of bosentan in the treatment of a patient with mixed connective tissue disease complicated by pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2010. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19653056/
34. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2023. Available from: http://www.thelancet.com/article/S2213260022003599/fulltext
35. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, et al. Therapeutic options for the treatment of interstitial lung disease related to connective tissue diseases. A Narrative Review. *J Clin Med*. 2020;9:407 [Internet]. 2020. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/407/htm
36. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rodriguez-Salas G, et al. Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: an advanced search. *Cureus* [Internet]. 2023. Available from: https://www.cureus.com/articles/141277-interstitial-lung-disease-in-mixed-connective-tissue-disease-an-advanced-search

Capitolul 61

Vasculitele sistemice: arterita giganto-celulară, polimialgia reumatică, arterita Takayasu, poliarterita nodoasă, vasculitele ANCA-asociate, vasculitele prin complexe imune

Daniela Opriş-Belinski

Date generale. Clasificare

Vasculitele sistemice sunt boli ale căror manifestări clinice se datorează în principal, aşa cum este de altfel sugerat şi de numele lor, inflamaţiei de la nivelul peretelui vascular. Deşi prezenţa infiltratului inflamator la nivel vascular reprezintă o caracteristică a marii majorităţi, există o mare eterogenitate în ceea ce priveşte manifestările clinice datorate interesării vasculare. Acest lucru este explicat de dimensiunea diferită a vasului afectat (vezi clasificarea de la Chapell Hill - CHCC 2012[1]), dar şi de tipul de mecanism imun implicat. În cele mai multe cazuri se pot identifica mai multe organe sau teritorii implicate secundar afectării vasculitice, dar şi manifestări clinice datorate hiperexpresiei mediatorilor imuni (febră, subfebră, fatigabilitate, scădere în greutate etc.), toate acestea subliniind caracterul de tip sistemic al evoluţiei acestor boli. Există totuşi şi forme limitate la un singur organ, de exemplu vasculitele cutante sau vasculitele sistemului nervos central[1].

Deşi datele epidemiologice existente până în acest moment sunt foarte variabile şi cu diferenţe destul de mari, în funcţie de distribuţia geografică, caracteristicile etnice, dar şi datorită criteriilor de clasificare sau modului de diagnosticare utilizat (suspiciune clincă, modificări paraclinice, cu sau fără confirmare histologică), toate sunt încadrate ca fiind boli rare. În general, incidenţa variază între câteva zeci de cazuri la 100 000 de locuitori (arterita cu celule gigante)[2] şi câteva zeci de cazuri la 1 milion de locuitori pentru vasculitele ANCA pozitive[3]. Pentru marea majoritate a vasculitelor se remarcă o creştere a ratei de apariţie, probabil şi în contextul în care au crescut posibilităţile de diagnosticare, dar şi numărul cunoştinţelor despre aceste entităţi.

Aşa cum se întâmplă pentru cele mai multe dintre suferinţele mediate imun, factorul etiopatogenic este de cele mai multe ori necunoscut. Există însă şi vasculite pentru care se cunoaşte elementul declanşator, fie că este vorba de o infecţie, o neoplazie, administrarea anumitor substanţe sau altă boală autoimună. În acest caz, ele sunt considerate vasculite secundare[1] (Tabelul 1).

Elementul comun prezent în vasculite este infiltratul inflamator leucocitar la nivelul peretelui vascular. Acesta poate avea o variabilitate destul de mare, în funcţie de durata scursă de la momentul debutului, dar şi de mecanismul imun implicat, care este diferit de la un tip de vasculită la altul. În funcţie de predominenţa tipului de infiltrat, putem avea vasculite necrozante, granulomatoase sau mixte (Tabelul 2). Acest aspect este identificat prin examenul histopatologic care, deşi nu întotdeauna este uşor de efectuat, ar trebui făcut ori de câte ori este posibil, deoarece reprezintă un argument foarte important pentru stabilirea diagnosticului de certitudine.

Rezultatul inflamaţiei peretelui vascular poate fi scăderea marcată a elasticităţii, creşterea în grosime a peretelui, cu influenţă directă asupra dimensiunilor lumenului (scăderea progresivă până la obstrucţie

TABELUL 1. Vasculitele asociate cu boli sistemice sau cu alte etiologii probabile (adaptat şi modificat după CHCC 2012)[1]

Vasculite asociate cu boli sistemice
Vasculita asociată lupusului eritematos sistemic (vasculita lupică)
Vasculita asociată poliartritei reumatoide (vasculita reumatoidă)
Vasculita asociată altor boli reumatologice mediate imun (boala mixtă de ţesut conjunctiv, sindromul Sjögren, sclerodermie etc.)
Vasculita din sarcoidoză
Vasculite asociate cu etiologie probabilă
Vasculita crioglobulinemică asociată infecţiei cu virusul hepatitic C
Vasculita asociată infecţiei cu virusul hepatitic B
Aortita asociată sifilisului
Vasculita prin complexe imune asociată medicamentelor
Vasculitele ANCA pozitive asociate medicamentelor
Vasculita asociată neoplaziilor
Altele

TABELUL 2. Componența infiltratului inflamator în funcție de tipul de vasculită

Tipul de vasculită	Componența infiltratului	Reprezentanți
Granulomatoasă	Limfocite T Monocite, macrofage Celule gigante multinucleate	Arterita cu celule gigante Arterita Takayasu
Necrozantă	Polimorfonucleare Celule mononucleare	Boala Kawasaki Panarterita nodoasă Poliangieita microscopică
Granulomatoasă și necrozantă	Combinația celor două	Granulomatoza cu poliangeită Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită

totală), având drept rezultat ischemie sau necroză în teritoriul vascularizat. Frecvent, microleziunile endoteliale secundare inflamației pot favoriza tromboza locală, cu accentuarea fenomenelor ischemice. Slăbirea structurală a peretelui vascular poate duce la anevrism secundar unic sau multiplu (microanevrisme) și, eventual, la hemoragie în cazul ruperii. Rezoluția inflamației, în lipsa tratamentului adecvat și precoce, tinde să se facă cu fibroză, apariția de țesut cicatricial și stenoze care vor influența suplimentar fluxul vascular local.

În ceea ce privește tabloul clinic al bolii, acesta variază în funcție de tipul de vas implicat, dar există și diverse caracteristici comune. Astfel, de cele mai multe ori, pacienții prezintă manifestări constituționale de tip alterarea stării generale, fatigabilitate, scădere în greutate, febră/subfebră sau dureri musculo-scheletale. De asemenea, scăderea dimensiunii vasului va fi însoțită de apariția manifestărilor cutanate, unele dintre ele înalt sugestive (purpură palpabilă, leziuni ulcero-necrotice, ulcerații, vezicule, bule etc.). Acest lucru este valabil în special pentru vasculitele de vas mediu și mic. Diagnosticul nu este unul facil, mai ales în contextul numărului mic de pacienți și, în consecință, a experienței individuale reduse. Totuși, pe lângă cele menționate, identificarea unor manifestări care amenință un organ sau viața, de tipul hemoragiei alveolare, glomerulonefritei rapid progresive, mononevritei multiplex, ischemiei mezenterice etc., asociate de obicei cu sindrom inflamator bine reprezentat, în absența identificării altei cauze, poate ridica suspiciunea de vasculită.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza manifestărilor clinice și paraclinice sugestive (inclusiv imagistică pentru vasculitele de vas mare și mediu) și este confirmat de aspectul histologic. Multe dintre vasculite au criterii de clasificare, unele dintre ele destul de recente și validate pe cohorte martor. Acestea sunt însă criterii utile în diferențierea diverselor forme de vasculită între ele și nu se substituie unor criterii de diagnostic.

Tratamentul, în marea majoritate a vasculitelor, în special a celor asociate cu prognostic negativ, necesită asocierea obligatorie a două faze succesive. Este vorba inițial de o abordare agresivă, ce utilizează dozele maxim eficiente de medicație, de obicei cortizon în doză mare, cu scădere progresivă, asociat cu un imunosupresor potent (ciclofosfamida) timp de 6-9 luni. Scopul este *inducția remisiunii*. Este urmat apoi, timp de 18-24 de luni, uneori chiar mai mult, de terapia de *menținere a remisiunii*. Aceasta este necesară pentru a diminua riscul de recădere, de reapariție a semnelor și simptomelor de boală, caracteristic vasculitelor[4]. Particularitățile de management adaptate pentru fiecare vasculită în parte vor fi discutate la momentul respectiv.

Evoluția acestui grup de boli poate fi destul de variabilă, de la forme ușoare, eventual autolimitate, mai ales în anumite forme secundare, odată cu dispariția evenimentului declanșator (infecții, medicamente), până la forme foarte severe, frecvent cu potențial letal. Este motivul pentru care, atunci când suntem în fața unui pacient cu suspiciune de vasculită, este necesară o abordare rapidă și agresivă în ceea ce privește atât modalitățile de diagnosticare, cât și cele de tratament. Recomandările actuale[5-7] sugerează ca pacienții cu vasculite sistemice să fie urmăriți în centre de expertiză, iar conduita terapeutică să fie stabilită prin colaborare multidisciplinară.

Nomenclatura și clasificarea vasculitelor sistemice

Începând din anii 1950 au existat câteva tentative de clasificare și nomenclatură a vasculitelor sistemice. Cea mai utilizată este cea rezultată după Conferința de Consens de la Chapell Hill (*Chapell Hill's Consensus Conference* – CHCC) din 1994[8] și revizuită în 2012[1]. Este vorba de un consens unanim recunoscut al nomenclaturii folosite actualmente, care include și o definire a principalelor vasculite. Definițiile enunțate nu funcționează însă drept criterii de clasificare sau diagnostic. Trebuie menționat faptul că o parte dintre vasculite au suferit o schimbare de nume, menținându-se tendința actuală de trecere de la eponime la denumiri care să sugereze mai bine tipul de patogenie sau etiopatogenie (Tabelul 3).

CHCC împarte vasculitele, după dimensiunea vasului afectat, în: vas mare (aorta și ramurile sale), vas mediu (principalele artere viscerale și ramurile

TABELUL 3. Vasculitele care au suferit schimbări de nume, conform CHCC 2012[1]

Denumire anterioară	Noua denumire, așa cum apare în CHCC 2012
Granulomatoza Wegener	Granulomatoza cu poliangeită (GPA)
Sindromul Churg-Strauss	Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (GEPA)
Purpura Henoch-Schönlein	Vasculita cu IgA
Vasculita crioglobulinemică esențială	Vasculita crioglobulinemică

lor) și vas mic (artere intraparenchimatoase, arteriole, capilare, dar și venule postcapilare). Această clasificare oarecum orientativă se referă la vasele care sunt afectate mai des, dar fără a exclude posibilitatea ca inflamația vasculară să se regăsească și la vase de dimensiuni diferite. De exemplu, arterita giganto-celulară, una dintre cele două vasculite de vas mare, afectează frecvent, pe lângă arterele axilară și subclavie, și vase de calibru mai mic, precum arterele temporale, ciliară posterioară sau vertebrale[9]. Un lucru similar se poate observa și la vasculitele de vas mediu, caracterizate de prezența inflamației la nivelul acestui tip de vas, dar care se extinde și către vasele mici. Vasculitele de vas mic, datorită caracteristicilor similare în funcție de mecanismul imunopatogenic implicat, au fost subîmpărțite în vasculite prin complexe imune (mecanism imun de tip 3) și vasculite asociate ANCA (mecanism imun de tip 2) (Tabelul 4). Celor trei subclase menționate li se adaugă și vasculitele de vas variabil, care cuprind boala Behçet și sindromul Cogan. În acest caz este vorba de implicarea oricărei dimensiuni sau a oricărui tip de vas.

TABELUL 4. Numele și definițiile vasculitelor, conform CHCC 2012 (adaptat după Jennette JC et al., *Arthritis Rheum 2013*[1])

VASCULITE DE VAS MARE

- Afectează vasele mari (aorta și ramurile ei) mai frecvent decât alte vasculite.
- Poate fi interesat orice tip de vas, afectează mai frecvent populația feminină
  - Arterita Takayasu
  - Arterita giganto-celulară

VASCULITE DE VAS MEDIU

- Afectează în principal arterele medii, viscerale și ramurile lor.
- Poate fi interesat orice tip de vas
  - Panarterita nodoasă
  - Boala Kawasaki

VASCULITE DE VAS MIC

- Afectează predominant vasele mici (artere mici intraparenhimatoase, arteriole, capilare, venule).
- Pot fi afectate arterele medii.
- VASCULITE PRIN COMPLEXE IMUNE
  - Boala anti-membrană bazală glomerulară
  - Vasculita crioglobulinemică
  - Vasculita prin depunere de IgA
  - Urticaria hipocomplementemică (vasculita anti-C1q)
- VASCULITE ANCA-POZITIVE
  - Granulomatoza cu poliangeită
  - Poliangieita microscopică
  - Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită

VASCULITELE DE VAS MARE

Conform CHCC 2012[1], sunt definite drept vasculite care afectează vasele mari, aorta și ramurile ei, mai frecvent decât alte vasculite, dar se precizează faptul că poate fi interesat orice tip de vas. Au doi reprezentanți, arterita giganto-celulară (AGC) și arterita Takayasu (AT), cu caracteristici histologice (infiltrat inflamator cu predominența de macrofage, limfocite T, celule gigante și epitelioide) și imunopatogenie relativ similare. Pentru ambele se remarcă predispoziția de afectare a sexului feminin, dar cu grupe de vârstă diferite.

Arterita giganto-celulară (AGC)

Denumiri similare – arterita cu celule gigante, boala Horton, arterita temporală, arterita craniană.

Definiție

AGC este o arterită granulomatoasă ce afectează de obicei aorta și ramurile ei principale. Are tropism pentru vasele de la nivelul capului și gâtului – arterele oftalmice, ciliară posterioară, occipitale, ramurile carotidiene și vertebrale, dar și pentru artera temporală[4, 9-13]. Între 30 și 70% dintre pacienți pot prezenta inflamație a vaselor mari[13]. Astfel, se poate regăsi extensie mai ales la nivelul ramurilor supra-aortice, frecvent arterele axilară și subclavie. Multiple studii imagistice, precum și date post-mortem[14-18] au evidențiat, în ciuda percepției anterioare de limitare la extremitatea cefalică, implicarea extensivă, de până la 83%, la nivelul tuturor vaselor mari, aortei și ramurilor sale, mai frecvent la arcul aortic și aorta toracică, dar posibil și ramuri distale, de tipul arterelor iliace comune sau femurale[19]. Se explică astfel riscul de 17 ori mai mare pe care pacienții cu AGC îl au, în comparație cu populația generală de aceeași vârstă și același sex, de a dezvolta anevrisme de aortă, în special toracică, și eventual disecție[4,20,21]. Arterele viscerale sunt afectate extrem de rar.

Poate fi asociată frecvent cu polimialgia reumatică (PMR). Vârsta la apariție este după 50 de ani, fiind considerată aproape exclusiv o vasculită a populației vârstnice.

Date epidemologice

Afectează în special populația caucaziană feminină vârstnică, cu un vârf în jur de 70 de ani, 80% dintre pacienți regăsindu-se în acest interval, și cu raportul femei/bărbați de 2-3:1[9,16,22-24]. Astfel, factorul de risc cel mai important pentru apariția AGC este vârsta[4]. Este considerată cea mai frecventă vasculită primară, cu o incidență anuală în populația albă de peste 50 de ani care variază între 1,6 și 52 de cazuri la 100 000 de indivizi[23-25]. Această variabilitate mare a epidemiologiei este explicată de variațiile de apariție în funcție de dispoziția geografică, dar și de metodologia diferită de diagnosticare (cu sau fără biopsie, de tehnicile imagistice utilizate sau de criteriile de clasificare folosite). Se remarcă o tendință de creștere a incidenței în ultimii 20 de ani, posibil și datorită creșterii cunoștințelor și mijloacelor de diagnosticare. Este mai des întâlnită la indivizii cu strămoși provenind din nordul Europei, mai rară la populațiile mediteraneene și asiatice și absolut excepțional diagnosticată la populația de culoare.

Etiopatogenie

La fel ca și pentru alte suferințe mediate imun, etiopatogenia, fie că este vorba de AGC sau PMR, este incomplet înțeleasă.

- Datorită apariției aproape exclusiv la vârstnici, alterările sistemului imunitar legate de vârstă (imunosenescența) ar putea juca un rol în procesul inflamator de la nivel arterial.
- Probabilitatea unei influențe genetice a fost sugerată de variațiile geografice ale ratelor de incidență și de unele raportări de cazuri în rândul rudelor de gradul I. Ca multe boli autoimune, predispoziția la AGC este legată de antigenul leucocitar uman (HLA) specific clasa II, în principal HLA-DRB1*0401 și HLA-DRB1*0404[25-27].
- S-a speculat, în special în condițiile aparentei variații sezoniere[28], că unele microorganisme virale (varicela-zoster, virusul paragripal tip 1) sau bacteriene (*Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*) ar putea fi legate de etiologia AGC[25]. De asemenea, câteva studii recente[29-32] atrag atenția asupra creșterii numărului de cazuri după fiecare val al pandemiei COVID-19.

Indiferent de agentul etiologic, răspunsul inflamator începe cu apariția infiltratelor granulomatoase la nivel arterial, neovascularizare, hiperplazie intimală și ocluzie. Cele trei etape de evoluție asociază implicarea celulelor imunității înnăscute din peretele arterelor, celulele dendritice, urmată de apariția celulelor imune adaptative, cu număr crescut de limfocite T CD4+ și, în final, dezvoltarea modificărilor structurale ale arterelor[25-26]. Activarea imunologică duce la inflamație transmurală completă, urmată de lezarea peretelui vascular și remodelare.

Tabloul clinic

Tabloul clinic poate să fie foarte variat, se datorează în principal modificărilor vasculare de tip ischemic și, în cele mai multe cazuri, este dominat de simptomatologia de la nivelul extremității cefalice. Acesteia i se asociază, la aproape jumătate dintre pacienți, *semnele constituționale nespecifice,* precum subfebră și mai rar febră, alterarea stării generale, astenie, anorexie, scădere în greutate sau transpirații nocturne. Ascensiunea termică este în general limitată la valori sub 38 °C, dar în cazuri mai rare poate depăși 39 °C. La aproximativ 15% dintre pacienții cu AGC, febra înaltă poate fi manifestarea dominantă a bolii[33], câțiva autori sugerând faptul că această etiologie vasculitică trebuie luată în calcul în explorarea febrei de origine necunoscută la vârstnici[33,34].

Debutul este frecvent insidios, cu *cefalee* nou-instalată și continuă, aspect întâlnit la aproximativ două treimi dintre pacienți[22,35]. Aceasta este neresponsivă la tratamentul antialgic uzual, localizată frecvent temporal bilateral, dar și occipital, frontal sau difuz, uneori pulsatilă, asociată în jumătate din cazuri cu hiperestezie cutanată la nivelul scalpului. O manifestare clinică sugestivă și destul de particulară, deși nu patognomonică, este *claudicația mușchilor feței*[22,35,36], observată în special în timpul mișcărilor masticatorii. Apare la 50% dintre pacienți și uneori poate asocia tulburări ale gustului. *Simptomele vizuale,* de obicei inițial unilaterale, dar posibil și bilaterale, sunt pe locul 3 ca frecvență și pot fi identificate la 15-20% dintre pacienți[36]. Foarte rar pot reprezenta singura manifestare de boală. Se datorează frecvent unei neuropatii ischemice optice anterioare, prin ocluzia arterei ciliare posterioare sau, mai rar, a arterei centrale a retinei. Întâlnim pierderea tranzitorie a vederii (amauroză fugace), halucinații vizuale sau diplopie tranzitorie, modificări ce trebuie recunoscute rapid, deoarece fără tratament este posibil să evolueze spre pierderea ireversibilă a vederii. Instalarea acesteia este de obicei bruscă și neînsoțită de simptomatologie dureroasă la nivelul ochiului. Riscul de orbire, în lipsa tratamentului corespunzător, se corelează direct cu amploarea sindromului inflamator și invers cu prezența manifestărilor sistemice, în special de tipul febrei[37-39]. Totodată, pierderea unilaterală a vederii pare a fi urmată, fără tratament, de afectarea similară a celuilalt ochi. Implicarea arterelor vertebrale se poate însoți de vertij, ataxie, sindroame cerebeloase, dizartrie, hemianopsie. *Manifestările ischemice* de tipul accidentelor cerebrale sau accidentelor ischemice

TABELUL 5. Simptomele și manifestările clinice sugestive pentru AGC activă (adaptat după Hellmich B, et al., *Ann Rheum Dis, 2020*[35])

Semne	Manifestări clinice la examenul fizic
Cefalee nou instalată, persistentă, localizată frecvent în zona temporală	Sensibilitatea/îngroșarea arterei temporale superficiale la palpare, cu/fără reducerea pulsațiilor
Simptome constituționale (de exemplu, scădere în greutate >2 kg, subfebră, fatigabilitate, transpirații nocturne	Sensibilitatea scalpului
Claudicația mușchilor feței sau ai limbii	Sufluri (în special axilar)
Simptomatologie vizuală acută (amauroză fugace, pierdere acută de vedere, diplopie)	Diminuarea pulsului sau tensiunii arteriale la nivelul membrelor superioare
Simptomatologie de polimialgie reumatică	Aspecte patologice la examenul oftalmologic de tipul: • neuropatie optică anterioară ischemică • paralizie/pareză de nerv oculomotor • ocluzie de arteră centrală a retinei • ocluzie de ramuri de arteră retiniană • ischemie coroidală
Claudicația membrelor	

tranzitorii sunt destul de rare și se pot datora vasculitei carotidiene sau a arterelor vertebro-bazilare[36]. Alte manifestări nespecifice sunt reprezentate de tuse seacă (10% din cazuri, ca urmare a ischemiei receptorilor pentru tuse), dureri în gât, dizartrie, pierderi de auz, demență sau delir[36,40] etc.

Aproximativ un sfert dintre pacienți dezvoltă manifestări clinice datorate afectării vaselor mari[36,40]. Atunci când afectarea vasculitică se extinde către arterele axilară și/sau subclavie, putem întâlni manifestări de tip Raynaud, diminuarea/lipsa pulsului la un membru superior sau claudicația de membru. Acestora li se pot adăuga, în general, după mai mulți ani de la diagnosticare, anevrisme de aortă toracică sau abdominală.

Datorită faptului că AGC se poate asocia frecvent cu *polimialgia reumatică (PMR)*, apariția manifestărilor mai sus-menționate la un pacient cu PMR ridică o suspiciune înaltă de afectare vasculitică. Pe de altă parte, manifestarea clinică principală a polimialgiei (vezi manifestările clinice în PMR), durerea musculară la nivelul centurilor, poate fi întâlnită la mai mult de jumătate dintre pacienții cu AGC[36]. Alte manifestări clinice pot include artralgii și chiar artrite (25%) sau, mai rar, neuropatii periferice.

Examenul clinic este în general sărac. Atunci când apar, modificările arterei temporale sunt sugestive, dar nu patognomonice. Aceasta poate fi indurată, proeminentă, dureroasă, cu diminuarea până la dispariție a pulsului. Rareori pot apărea leziuni cutanate de tip necroză în zonele irigate. Vasele mari afectate pot prezenta sufluri de diverse grade. Implicarea arterelor axilare sau subclavii se poate însoți de apariția unei diferențe a intensității pulsului sau a valorilor tensionale între cele două membre superioare. Recomandările EULAR 2018[35] identifică manifestările clinice principale înalt sugestive pentru activitatea bolii (Tabelul 5).

Arterita giganto-celulară activă este considerată, în special din cauza riscului crescut de pierdere ireversibilă a vederii sau de apariție a altor evenimente ischemice, o urgență medicală majoră. Este motivul pentru care, la toți pacienții cu suspiciune înaltă, trebuie inițiate rapid evaluarea paraclinică extensivă și tratamentul corespunzător.

Investigații paraclinice

Modificările de laborator sunt destul de limitate, exceptând creșterea semnificativă a markerilor de inflamație. În mod caracteristic, VSH este crescută peste 50 mm/oră, aspect care se regăsește atât în criteriile de clasificare ale ACR 1990[41], cât și în cele ale ACR/EULAR 2022[42], uneori chiar și cu valori mai mari de 100 mm/oră. Valorile foarte crescute se corelează cu riscul de apariție a evenimentelor ischemice oftalmice.Proteina C reactivă este și ea crescută. Un procent de sub 5% dintre pacienți au VSH, proteina C reactivă sau ambele cu valori normale[43,44]. În mod tipic, markerii de inflamație scad rapid o dată cu răspunsul la tratament, iar creșterea lor poate sugera o recădere[45]. Nivelul seric al interleukinei 6 (IL-6) pare a fi un indicator foarte sensibil al activității, dar nu este încă o evaluare uzuală.

Modificările hemogramei sunt reprezentate de anemie cronică simplă și eventual trombocitoză reactivă. Creșteri moderate ale fosfatazei alcaline pot fi întâlnite la aproximativ 30-35% dintre pacienți, fără a avea însă o semnificație clinică clară. Enzimele musculare sunt normale. În ceea ce privește testele imunologice, cele pentru factorul reumatoid, anticorpii anti-CCP, anticorpii antinucleari, pANCA, cANCA sunt negative.

Evaluarea imagistică este obligatorie, deoarece diverse alterări arteriale precoce, de tipul inflamației-edemului transmural[46], dar și modificări luminale tardive (stenoze, ocluzii, dilatații sau anevrisme) pot fi vizualizate prin ecografie Doppler, angiografie

TABELUL 6. Recomandările EULAR pentru utilizarea imagisticii în vasculitele de vas mare (adaptat după Dejaco C, et al. *Ann Rheum Dis 2018;77:636-643*[35])

1. La pacienții cu suspiciune de AGC, explorarea imagistică precoce este recomandată, dar nu trebuie să întârzie inițierea tratamentului. Este nevoie însă de un grad înalt de expertiză a examinatorului, precum și de disponibilitate tehnică.

2. La pacienții pentru care există o suspiciune înaltă de AGC și un test imagistic pozitiv, diagnosticul poate fi stabilit și fără alte investigații suplimentare imagistice sau biopsie.
La pacienții cu probabilitate clinică mică și un test imagistic negativ, diagnosticul poate fi considerat improbabil. În toate celelalte situații trebuie făcute testări suplimentatre pentru stabilirea diagnosticului.

3. Ecografia Doppler a arterelor temporale ± axilare este recomandată ca primă modalitate imagistică de evaluare la pacienții cu AGC cu afectare craniană. „Semnul haloului" menținut și în condiții de compresiune este cel mai sugestiv semn ecografic al acestei vasculite.

4. Pentru investigarea inflamației murale, atunci când evaluarea Doppler nu este disponibilă sau este neconcludentă, poate fi utilizată angio-IRM craniană cu rezoluție înaltă.

5. Explorarea de tip angio-CT sau PET-CT nu este recomandată pentru evaluarea inflamației la nivelul arterelor cerebrale.

6. Ecografia, PET, IRM și/sau CT pot fi utilizate pentru detecția inflamației murale și/sau modificărilor luminale la nivelul arterelor craniene, în vederea susținerii diagnosticului de AGC. Ecografia are însă valoare limitată în evaluarea aortitei.

7. La pacienții cu suspiciune de arterita Takayasu (TAK), prima investigație imagistică pentru evaluarea inflamației murale și/sau a modificărilor luminale ar trebui să fie angio-IRM.

8. PET-CT și/sau ecografia pot fi utilizate ca metode alternative imagistice la pacienții cu suspiciune de TAK. Ecografia are o valoare limitată în evaluarea aortei toracice.

9. Angiografia convențională nu este recomandată pentru evaluarea vasculitelor de vas mare, deoarece acuratețea ei a fost depășită de metodele imagistice menționate anterior.

10. La pacienții cu vasculite de vas mare (AGC și TAK) imagistica poate fi utilă atunci când este suspectată o recădere, pentru a o confirma sau infirma. Nu este recomandată însă uzual la pacienții în remisiune clinică și de laborator.

11. La pacienții cu vasculite de vas mare (AGC și TAK) pot fi utilizate angio-CT, angio-IRM și/sau ecografia pentru monitorizarea leziunilor structurale pe termen lung, în special de tipul stenozelor, ocluziilor, dilatațiilor și/sau anevrismelor. Atât frecvența de monitorizare, cât și metoda utilizată trebuie decise la fiecare pacient în parte.

12. Examinarea imagistică ar trebui efectuată de o persoană cu instruire în acest sens, care folosește echipament adecvat, proceduri operaționale și setări stabilite.

convențională, angio-IRM sau CT, PET-CT. Aceste explorări, în special cele care permit evaluarea extensivă a vaselor, sunt utile atât pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru evaluarea amplă a leziunilor. Trebuie făcută o mențiune specială referitoare la evaluarea Doppler, în condițiile în care aceasta este destul de accesibilă și ieftină. Astfel, la pacienții cu inflamație la nivelul arterei temporale se poate identifica „semnul haloului", considerat patognomonic și caracterizat de o zonă circumferențială, hipoecoică, la nivelul lumenului vascular, datorată infiltrării (edemului) peretelui vascular[46,47]. Prezența lui bilaterală crește spre 100% specificitatea pentru AGC. De asemenea, compresiunea cu transductorul nu provoacă colaps arterial[35,47,48]. Se recomandă însă ca explorarea să fie efectuată anterior inițierii tratamentului cu glucorticoid.

Evaluarea clinică și paraclinică a pacienților se face la 1-3 luni în primul an, la 3-6 luni în cel de-al doilea an și, ulterior, în condiții de remisiune, anual[35]. Se va avea în vedere și faptul că, tardiv în cursul evoluției bolii, în medie la 7 ani post-diagnostic, pot fi identificate anevrisme de aortă toracică de 17 ori mai frecvent decât la populația generală[4,20,21].

În anul 2018, EULAR (*The European Alliance of Associations for Rheumatology*) a elaborat un set de recomandări cu privire la explorarea imagistică în vasculitele de vas mare (Tabelul 6)[35].

Diagnosticul pozitiv și criteriile de clasificare

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza suspiciunii clinice înalte, asociate cu investigațiile de laborator și imagistice descrise mai sus. De asemenea, *biopsia de arteră temporală* poate fi utilă pentru stabilirea diagnosticului de certitudine al AGC. Deși nu există criterii histologice specifice pentru definire, identificarea de celule gigante, infiltrate limfocitare și macrofagice transmurale, precum și fragmentarea laminei elastice interne, reprezintă un argument important[41,42]. O probă negativă nu exclude însă diagnosticul, datorită faptului că afectarea vasculitică poate fi segmentară, cu zone de inflamație care alternează cu zone indemne. Pentru creșterea șansei de a identifica modificări histologice sugestive, proba de analizat ar trebui să aibă lungimea de minimum 1 cm. Biopsia pozitivă, cu caracteristicile menționate mai jos, este inclusă între Criteriile de clasificare ale ACR (*American College of Rheumatology*) 1990 pentru AGC[41], dar și în noile criterii ale ACR/EULAR din 2022[42] (Tabelul 7). Aspectele de care trebuie ținut cont la aplicarea criteriilor sunt:

- Aceste criterii trebuie aplicate pentru a clasifica pacientul ca având AGC, atunci când diagnosticul de vasculită de vas mare sau mic a fost stabilit;
- Anterior aplicării acestor criterii, trebuie excluse cauze alternative care pot mima o vasculită.

TABELUL 7. Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022 pentru arterita giganto-celulară (adaptat după Ponte et al., *Arthritis Rheumatol 2022*[42])

CERINȚA OBLIGATORIE	
• vârsta ≥50 de ani la momentul diagnosticării	
Criterii suplimentare	
Redoare matinală la nivelul regiunii gâtului sau umerilor	+2
Pierderea bruscă a vederii	+3
Claudicația limbii sau a maxilarului	+2
Durere temporală nou-instalată	+2
Durere la nivelul scalpului	+2
Anomalii ale arterei temporale*	+2
Criterii de laborator, imagistice și histologice (biopsie)	
Valoarea maximă a VSH ≥50 mm/oră sau valoarea maximă a CRP 10 mg/l**	+3
Biopsie pozitivă sau semnul haloului la ultrasonografia temporală***	+5
Afectare axilară bilaterală****	+2
Activitate PET-FDG la nivel aortic*****	+2

** Examinarea arterei temporale, care evidențiază puls absent sau diminuat, sensibilitate sau creșterea consistenței locale (aspect de cordon indurat)*

*** Valorile maxime ale VSH și proteinei C reactive (CRP) anterior inițierii tratamentului*

**** Prezența aspectului tipic de vasculită pe biopsia de arteră temporală sau semnul haloului ecografic. Nu există criterii histopatologice pentru a defini cert vasculita în urma biopsiei de arteră temporală. Prezența celulelor gigante, a infiltratului leucocitar cu mononucleare și fragmentarea laminei elastice interne au fost independent asociate cu interpretarea histologică de vasculită în cohorta DCVAS[49]. Semnul haloului este definit de prezența unei îngroșări hipoecoice, omogene a peretelui arterial la efectuarea ultrasonografiei*

***** Afectarea axilară bilaterală este definită ca lezare luminală (stenoză, ocluzie sau anevrism) evidențiată angiografic (CT, IRM sau cateterism) sau semnul haloului la ultrasonografie ori captare de fluoro-dezoxiglucoză (FDG) la PET-CT*

****** Captare anormală de FDG la nivelul peretelui arterial (de exemplu, la inspecția vizuală mai mult decât captarea hepatică) al aortei toracice descendente și abdominale la PET-CT*

Criteriile de clasificare sunt îndeplinite atunci când scorul obținut este ≥6 puncte. Aceste criterii au fost validate cu sensibilitate de 87,0% (intervalul de încredere 95% 82,0-91,0%) și specificitate de 94,8% (intervalul de încredere 95% 91,0-97,4%)[42].

Diagnosticul diferențial

Poate fi făcut cu alte vasculite cu afectare craniană, cu arterita Takayasu, dar la care vârsta la debut este în mod tipic mai mică, sau cu vasculite izolate ale sistemului nervos central. În cazuri rare, granulomatoza cu poliangeită poate afecta artera temporală. De asemenea, modificările clinice descrise la acest nivel pot fi întâlnite frecvent și la pacienții aterosclerotici. Semnificativ mai multe probleme de diagnostic diferențial sunt asociate manifestărilor clinice asociate polimialgiei reumatice (vezi discuția de la capitolul următor).

Tratament

Tratamentul AGC are drept particularitate răspunsul foarte bun și rapid numai la cortizon, fără necesitatea de a asocia un imunosupresor în scopul inducerii remisiunii. Din cauza riscului crescut de complicații, în special la nivel ocular, corticoterapia trebuie instituită cât mai repede, chiar și la suspiciunea diagnostică. Deși date mai vechi susțineau inițierea cu 1 mg/kg corp echivalent de prednison, recomandările EULAR din 2018[50] susțin folosirea inițială a unor doze care să varieze între 40 și 60 mg/zi. Dacă pacientul nu răspunde rapid, se poate crește doza. De asemenea, în condițiile suspiciunii crescute a posibilității de afectare oculară severă, se poate iniția puls-terapie cu metilprednisolon 500-1 000 mg/zi, trei zile consecutiv, urmată de 40-60 mg prednison/echivalent. Administrarea fracționată în primele două săptămâni (nu se recomandă obligatoriu) poate crește eficacitatea, pentru ca ulterior să înceapă diminuarea dozei (*tapering*). Scăderea dozei poate începe odată cu rezolvarea semnelor și simptomelor de boală și normalizarea reactanților de fază acută, astfel încât la 2-3 luni doza să fie în jur de 15-20 mg/zi, în administrare unică, iar după un an ≤5 mg/zi[4]. Ghidul *British Society for Rheumatology* (BSR)[51] recomandă scăderea cortizonului după 3-4 săptămâni cu 10 mg la fiecare două săptămâni, până la 20 mg, apoi cu 2,5 mg la fiecare 2-4 săptămâni, până la 10 mg, apoi cu 1 mg la fiecare 1-2 luni, în condițiile absenței recăderii. Corticoterapia în regim alternativ, deși asociată cu o rată mai mică a efectelor adverse, crește riscul de recădere, motiv pentru care nu este indicată. Din cauza riscului crescut de recădere, doza de întreținere se menține 24 de luni, iar uneori, în cazuri selectate, chiar și mai mult. La pacienții la care se utilizează terapii imunosupresoare adjuvante, metotrexat sau tocilizumab, doza de cortizon se poate scădea mai repede[50] (Fig. 1). În cazul unei recăderi, suspicionată în contextul reapariției manifestărilor clinice de boală, mai ales asociate creșterii markerilor de inflamație, se poate mări doza de cortizon și se adaugă obligatoriu tocilizumab sau metotrexat[50].

Administrarea cronică de corticosteroizi este asociată cu efecte adverse uneori severe, iar pacienții cu AGC nu fac excepție. De exemplu, un studiu publicat în 2016,[52] care a evaluat aproape 2 500 de pacienți, a identificat creșterea semnificativă a efectelor adverse, în special de tipul osteoporozei, cataractei sau diabetului cortizonic, concluzionând că la acești pacienți, corticoterapia, deși eficientă, crește semnificativ riscul de apariție a efectelor adverse severe. În acest context, consecutiv obținerii controlului bolii, reducerea dozei și a duratei corticoterapiei,

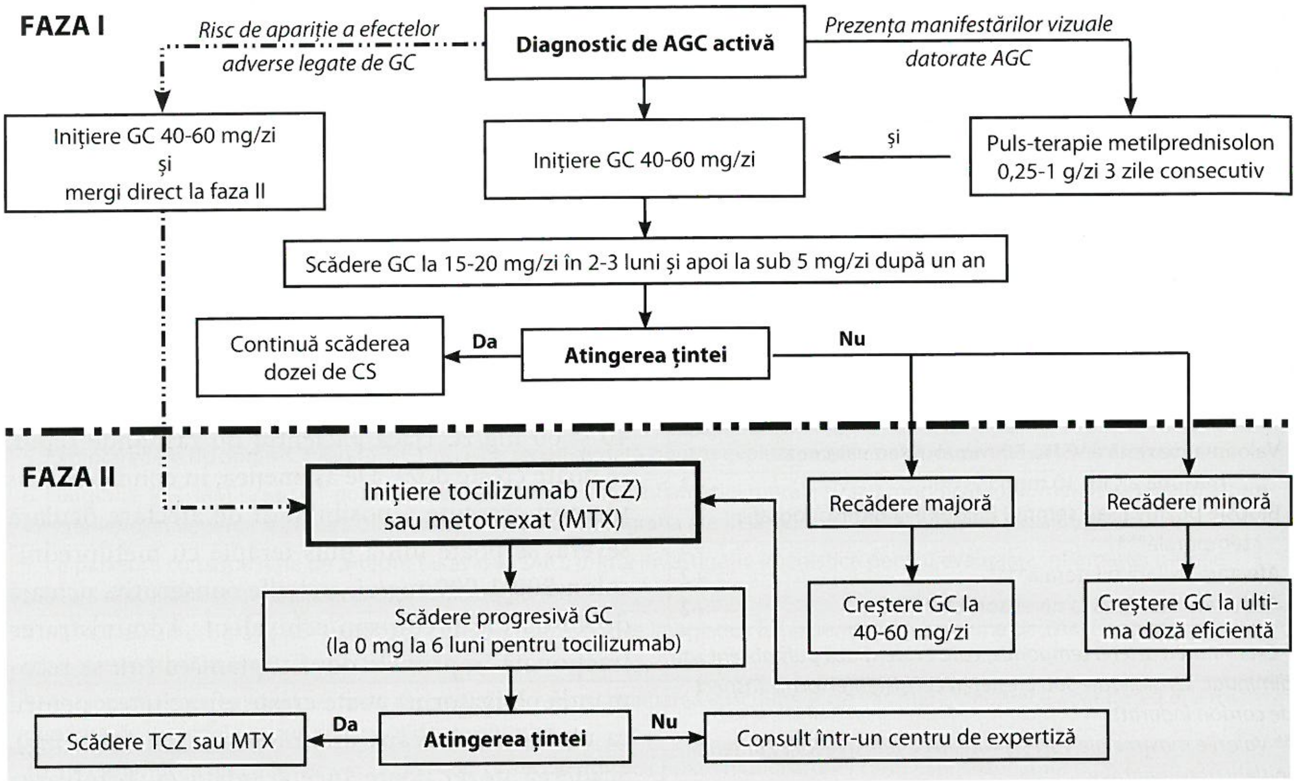

FAZA I
Risc de apariție a efectelor adverse legate de GC
Diagnostic de AGC activă
Prezența manifestărilor vizuale datorate AGC
Inițiere GC 40-60 mg/zi și mergi direct la faza II
Inițiere GC 40-60 mg/zi
și
Puls-terapie metilprednisolon 0,25-1 g/zi 3 zile consecutiv
Scădere GC la 15-20 mg/zi în 2-3 luni și apoi la sub 5 mg/zi după un an
Continuă scăderea dozei de CS
Da
Atingerea țintei
Nu
FAZA II
Inițiere tocilizumab (TCZ) sau metotrexat (MTX)
Recădere majoră
Recădere minoră
Scădere progresivă GC (la 0 mg la 6 luni pentru tocilizumab)
Creștere GC la 40-60 mg/zi
Creștere GC la ultima doză eficientă
Scădere TCZ sau MTX
Da
Atingerea țintei
Nu
Consult într-un centru de expertiză

FIGURA 1. Algoritmul de tratament al AGC, conform recomandărilor EULAR 2018 (adaptat după Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis, 2020*[50]). AGC, arterita giganto-celulară; GC, glucocorticoizi.

cu menținerea prelungită a remisiunii, este foarte importantă. Acest lucru s-a încercat cu metotrexat, care la doze de 10-20 mg/săptămână a demonstrat reducerea dozei cumulative de prednison cu aproximativ 20% în trei studii[53-55]. Atât recomandările EULAR 2018[50], cât și ale ACR din 2021[56] stipulează inițierea cât mai precoce a metotrexatului, a altor agenți imunosupresori sau a tocilizumabului, în special la pacienții cu risc crescut de a dezvolta efecte adverse la administrarea de glucocorticoizi. Raționamentul este de a scădea necesarul cortizonic și de a limita efectele secundare ale acestuia.

Tocilizumabul (TCZ), anticorp monoclonal umanizat anti-receptor de IL-6, a fost evaluat inițial în serii de cazuri nou diagnosticate sau cu recădere, iar rezultatele promițătoare au dus la studierea lui amplă în două studii clinice multicentrice randomizate[57,58] și, ulterior, la aprobarea pentru utilizare atât de către FDA (*Food and Drug Administration* din SUA), cât și de EMA (*European Medicines Agency*) în tratamentul GCA. În România este rambursat începând din martie 2023 la pacienții care îndeplinesc criteriile specifice[59].

Scopul tratamentului este obținerea remisiunii, definită ca absența tuturor semnelor și simptomelor de boală, normalizarea markerilor de inflamație și, în cazul afectărilor extracraniene, absența dovezilor de stenoză sau dilatație progresivă[50]. Remisiunea susținută este considerată atunci când se menține minimum 6 luni.

Polimialgia reumatică (PMR)

Definiție

PMR este o afecțiune reumatică inflamatorie de cauză necunoscută, care se manifestă prin durere la nivelul musculaturii proximale a centurii scapulo-humerale și cervicale. Este caracterizată de un răspuns foarte bun și rapid la tratamentul cortizonic.

Poate evolua ca o entitate separată sau se poate asocia cu AGC. Jumătate dintre pacienții cu AGC asociază PMR[36]. De altfel, inclusiv din punct de vedere etiopatogenic, histologic și paraclinic, există similitudini importante.

Date epidemiologice

La fel ca AGC, afectează mai frecvent populația feminină de peste 50 de ani. Prevalența crește odată cu vârsta, iar maximul de incidență îl regăsim între 70 și 80 de ani[60]. Este însă o suferință semnificativ mai frecventă decât AGC, anumite studii epidemiologice identificând o prevalență ajustată la vârstă de sute de cazuri la 100 000 de locuitori[61]. Riscul estimat de-a lungul vieții de a dezvolta PMR este de 1,66 pentru bărbați și 2,43 pentru femei[62].

Etiopatogenie

Elementul cauzal nu este cunoscut și, în ciuda faptului că încă nu există o înțelegere foarte clară a etiopatogeniei, par să existe multiple similitudini cu AGC,

TABELUL 8. Criteriile provizorii de clasificare EULAR-ACR pentru polimialgia reumatică (adaptat după Dasgupta B et al. *Ann Rheum Dis*, 2012[70])

Criteriile obligatorii: vârsta ≥50 de ani, durere bilaterală la nivelul centurii scapulo-humerale, CRP și/sau VSH crescute		
	Fără ecografie	Cu ecografie
Redoare matinală >45 de minute	2	2
Durere la nivelul șoldurilor sau limitarea mobilității	1	1
Absența FR sau ACPA	2	2
Absența altor afectări articulare	1	1
Eco: ≥ un umăr cu bursită subdeltoidiană și/sau tenosinovită de biceps și/sau sinovită gleno-humerală și ≥ un șold cu sinovită și/sau bursită trohanteriană	–	1
Eco: ambii umeri cu bursită subdeltoidiană și/sau tenosinovită bicipitală și/sau sinovită gleno-humerală	–	1
Fără Eco: scorul ≥4 caracterizează PMR cu sensibilitate de 68% și specificitate de 78% Cu Eco: scorul ≥5 caracterizează PMR cu o sensibilitate de 66% șispecificitate de 81%		

CRP, proteina C reactivă; VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; ACPA, anticorpi anti-peptida ciclică citrulinată, FR, factorul reumatoid.

motiv pentru care unii autori o consideră o formă limitată a vasculitei[63-65].

Tabloul clinic

Așa cum o sugerează și numele, tabloul clinic este dominat la marea majoritate a pacienților (70-90% din cazuri) de mialgii, în special la nivelul centurii scapulo-humerale, musculaturii gâtului și, mai rar, musculaturii centurii pelviene. Durerea este de tip inflamator, accentuată nocturn și în prima parte a zilei, asemănător cu redoarea matinală. Debutul este în general bilateral, dar poate fi și unilateral, cu afectarea simetrică ulterioară. Între 25 și 50% prezintă și afectare articulară de tip artralgii simetrice sau chiar artrite, mai frecvent la genunchi, articulațiile radio-cubito-carpiene sau metacarpo-falangiene[65,66]. Mai rar poate fi întâlnită tenosinovita flexorilor mâinii sau sindromul de tunel carpian. Aproximativ 40% dintre pacienți pot avea simptome constituționale.

Examenul clinic este în general foarte sărac. Forța musculară nu este afectată decât în mod excepțional și tardiv, secundar atrofiei musculare de inactivitate la indivizii netratați. Pacienții pot prezenta însă dificultate la mobilizarea articulației din cauza simptomatologiei algice locale. Dacă apar, artritele au caracter inflamator și nu asociază modificarea țesuturilor supraiacente.

Investigații paraclinice

Modificările de laborator sunt identice cu cele descrise pentru AGC și sunt reprezentate de prezența sindromului inflamator. Deși tabloul clinic este dominat de mialgii, enzimele musculare sunt întotdeauna normale. De asemenea, electromiografia (EMG) nu prezintă modificări.

Foarte utilă este evaluarea ultrasonografică[67-70], care identifică frecvent bursite ale umărului (subacromială sau subdeltoidiană), sinovită gleno-humerală, dar și tenosinovită bicipitală. La nivel pelvian se întâlnește sinovită sau bursită trohanteriană. Aspectul ecografic a fost inclus și în criteriile provizorii de clasificare din 2012[70] (Tabelul 8). Pentru evaluarea imagistică mai pot fi utile, deși mult mai rar folosite, din cauza costului crescut, explorările de tip IRM sau PET-CT.

Diagnosticul pozitiv și criteriile de clasificare

Nu există niciun test specific de diagnostic care să confirme această boală. Suspiciunea diagnostică se stabilește pe baza asocierii manifestărilor clinice sugestive la un pacient cu vârsta peste 50 de ani cu sindrom inflamator și eventual cu modificările imagistice descrise mai sus. De asemenea, este de reținut răspunsul foarte bun și rapid la doze mici de cortizon, care poate fi considerat probă terapeutică.

În anul 2012 au fost elaborate criterii noi provizorii de clasificare pentru polimialgia reumatică (Tabelul 8)[70]. Sunt unele dintre puținele criterii de clasificare existente pentru vasculite probate cu un lot martor, 125 de pacienți nou-diagnosticați *versus* 169 de indivizi cu alte boli care pot mima PMR, în cadrul unui studiu prospectiv. Este vorba de un sistem de tip scor, aplicat persoanelor de peste 50 de ani, cu durere bilaterală la nivelul centurii scapulo-humerale și care prezintă markeri ai inflamației crescuți drept criterii obligatorii.

Diagnosticul diferențial

La fel ca diagnosticul pozitiv, și cel diferențial poate fi o provocare la acești pacienți. El trebuie făcut cu diverse patologii care dau durere de tipul periartritei scapulo-humerale, patologia cervicală degenerativă, durerea în acest caz fiind de tip mecanic și fără a asocia sindrom inflamator. Afectarea inflamatorie bilaterală a umerilor poate fi întâlnită și în poliartrita reumatoidă, dar identificarea ultrasonografică a implicării periarticulare (bursită, tendinită), precum și absența anticorpilor specifici fac diferența. Miopatiile inflamatorii de tipul poli- sau dermatomiozitei implică aceleași zone musculare, dar simptomatologia este de tipul scăderii forței musculare și nu durere. În acest caz enzimele musculare sunt crescute, EMG are traseu miopatic, iar biopsia musculară evidențiază aspecte caracteristice.

Tratament

La fel ca și în cazul AGC, se remarcă un răspuns foarte bun la cortizon. Acesta trebuie administrat cât mai rapid, chiar și la suspiciunea diagnostică. Recomandările ACR/EULAR din 2015[71] indică 12,5-25 mg/zi doza de inițiere cu prednison sau echivalent. Se va administra în doză unică, cu scăderea în 4-8 săptămâni la 10 mg/zi. După obținerea remisiunii, acesta se poate scădea progresiv cu 1 mg la fiecare 4 săptămâni. Durata minimă a tratamentului ar trebui să fie de 12 luni, dar în general se preferă o perioadă mai lungă. În caz de recădere, se crește doza la valoarea anterior eficientă pre-recădere și se poate tenta ulterior scăderea după 4-8 săptămâni.

Similar recomandărilor de tratament pentru AGC, și în cazul PMR se recomandă asocierea precoce a metotrexatului, în special la pacienții cu risc crescut de a dezvolta efecte adverse la glucocorticoizi, la cei cu recădere sau care nu au avut răspuns semnificativ la cortizon. Doza recomandată este de 7,5-10 mg/săptămână. În acest caz, rolul imunomodulatorului nu este de a controla boala, ci de a facilita scăderea dozei de cortizon.

Evoluție. Prognostic și complicații

Evoluția, atunci când nu se asociază cu AGC, este în general bună, dar asociată cu o rată de recădere de aproximativ 50% la scăderea sau oprirea dozei de cortizon, în special atunci când aceasta a avut loc foarte devreme. Complicațiile de cele mai multe ori se datorează corticoterapiei cronice. Între 5 și 30% dintre pacienți pot evolua spre AGC[64,65].

Prognosticul este bun, un studiu recent[72] care a evaluat retrospectiv o cohortă de 18 943 de pacienți nu a identificat un exces de mortalitate față de lotul martor.

Monitorizare

Conform recomandărilor ACR/EULAR[71], evaluarea pacienților ar trebui făcută la 4-8 săptămâni în primul an și la 8-12 săptămâni în cel de-al doilea. Nu trebuie uitată nici monitorizarea efectelor adverse ale corticoterapiei cronice.

Arterita Takayasu

Denumiri similare: boala Takayasu. A fost descrisă la începutul secolului trecut de către oftalmologul japonez Mikito Takayasu, prin prezentarea cazului unei femei tinere cu modificări oculare.

Definiție

Este o vasculită granulomatoasă de vas mare care afectează în principal aorta, ramurile ei principale[1] și arterele pulmonare. Este caracterizată de prezența unor leziuni arteriale stenozante, ocluzive și anevrismale. Afectează în special fetele și femeile tinere, înainte de atingerea vârstei de 40 de ani.

Etiopatogenie

Deși se știe că mecanismul de apariție este dominat de procesele inflamatorii de la nivelul vasului, cu implicarea importantă a imunității mediate celular, etiopatogenia nu este încă pe deplin elucidată. Se presupune că este vorba de procese autoimune declanșate la individul cu predispoziție genetică, posibil ca o reacție la anumite microorganisme comensale sau patogene[73]. Astfel, prezența alelei antigenului HLA-B*52 pare a fi singurul factor genetic constant asociat și identificat în diverse cohorte de pacienți[73-75].

Boala afectează în mod tipic zonele periluminale, intima și media, inițial cu infiltrat inflamator de tip granulomatos, cu monocite și macrofage, pentru ca în stadiile mai avansate să asocieze fibroză adventicială, proliferarea mușchilor netezi ai intimei arteriale și, în final, stenoză arterială[73,76,77]. Apariția de zone anevrismale este descrisă destul de frecvent.

Date epidemologice

Deși tot o vasculită de vas mare, este întâlnită semnificativ mai rar decât AGC. Inițial, se considera că are o predispoziție de a afecta numai populația asiatică, unde este într-adevăr mai frecventă (prevalența în Japonia este de 40 de cazuri la 1 milion de locuitori)[78], dar datele epidemiologice actuale evidențiază o răspândire pe întreg globul. Prevalența în Europa variază între 4,7 și 33 de cazuri la 1 milion de locuitori[78]. Ca și AGC, are o predispoziție pentru afectarea sexului feminin, cu raportul femei/bărbați variabil de 3-12:1[78-80].Vârsta la debut este în general între 10 și 40 de ani.

Tabloul clinic

Manifestările clinice au de obicei debut insidios, în special atunci când este vorba de cele constituționale de tip subfebră, fatigabilitate, transpirații nocturne sau scădere în greutate. Până la jumătate dintre pacienți pot avea simptomatologie musculo-scheletală de

TABELUL 9. Simptomele și manifestările clinice sugestive pentru arterita Takayasu activă (adaptat după Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis, 2020*[50])

Semne	Manifestări clinice la examenul fizic
Claudicația membrelor nou apărută sau agravată	Hipertensiune arterială (>140/90 mm Hg)
Simptome constituționale (de exemplu scăderea în greutate >2 kg, subfebră, fatigabilitate, transpirații nocturne)	Absența sau inegalitatea pulsului, nou-instalată
Mialgie, artralgie, artrită	Sufluri
Durere abdominală severă	Sensibilitate la palparea carotidei
Accidente vasculare cerebrale (non-hipertensive), sincope, amețeli	
Pareza extremităților	
Infarct miocardic, angină pectorală	
Simptomatologie vizuală acută, de tip amauroză fugace sau diplopie	

tip artralgii sau mialgii nesistematizate. Restul manifestărilor clinice sunt variabile, în funcție de ramurile aortice implicate. Întâlnim astfel la până la 30% dintre pacienți sensibilitate la palparea arterei carotide, dar și accidente vasculare, amețeli, sincope, cefalee prin afectarea arterelor vertebrale. La acestea se pot adăuga tulburări de vedere secundare afectării retiniene din cauza hipoperfuziei, în condițiile lezării circulației la nivelul arterei carotide interne[81].

Modificările inflamatorii de la nivelul arterelor axilară și subclavie se asociază cu prezența claudicației membrelor superioare, diminuarea sau lipsa pulsului și diferențe tensionale între cele două brațe. Jumătate dintre pacienți pot prezenta simptomatologie respiratorie precum dispnee, hemoptizii, dureri toracice, sau dezvoltarea unor semne de hipertensiune pulmonară[82,83]. Implicarea arterelor mezenterice se asociază cu dureri abdominale, hemoragii digestive etc. Interesarea coronariană[84], descrisă la un sfert din pacienți, are manifestări clinice care pot varia de la angină pectorală până la infarct miocardic acut. Pot fi întâlnite și alte tipuri de afectare cardiacă, precum insuficiența aortică, miocardita sau, mai rar, pericardita.

Hipertensiunea arterială severă, refractară la tratament, uneori cu caracter malign, este identificată la mai mult de jumătate dintre pacienți. Este una dintre cauzele frecvente de prezentare la medic. Survine în principal ca urmare a afectării arterelor renale uni- sau bilateral, dar și din cauza scăderii elasticității vasculare secundar fibrozei.

La examenul clinic pot fi identificate sufluri arteriale, în special la arterele carotide, axilare, subclavii, abdominale sau femurale, lipsa ori diminuarea pulsului, diferențe tensionale între membre (>10 mm Hg la membrele superioare, stenozele arteriale pot împiedica însă determinarea corectă a valorilor tensionale), eventual un suflu de regurgitare aortică (o treime din pacienți dezvoltă insuficiență aortică) sau semne de ischemie la nivelul membrelor, aspecte care, asociate cu manifestările clinice descrise mai sus și apărute la o femeie tânără, ridică suspiciunea diagnostică de arterită Takayasu activă (Tabelul 9)[50].

Investigații paraclinice

Nu există nicio explorare de laborator care să fie diagnostică pentru arterita Takayasu. Uneori, hemoleucograma poate evidenția anemie de boală cronică, leucocitoză sau trombocitoză reactivă. Referitor la sindromul inflamator, acesta poate fi prezent, însă poate exista lipsa corelației între intensitatea acestuia și gradul de activitate a vasculitei[83-85].

Evaluarea imagistică este mult mai concludentă și utilă pentru diagnostic, mai ales în condițiile în care localizarea centrală a arterelor afectate face dificile biopsia și examinarea histologică. În condițiile unei suspiciuni înalte, se recomandă evaluarea întregii lungimi aortice. Modificările sugestive sunt de tip *stenotic*, stenoze multiple parțiale sau totale pe lungimi mari, îngroșarea peretelui arterial, ori *anevrismal*. Acestea pot fi identificate imagistic prin diverse metode (Tabelul 6)[35]. Se recomandă ca prima investigație imagistică pentru evaluarea inflamației murale și/sau a modificărilor luminale să fie angio-IRM (angiografia prin rezonanță magnetică), alternative fiind PET-CT, angio-CT sau, în anumite cazuri, ecografia. Se poate remarca faptul că angiografia, multă vreme considerată „standard de aur" în evaluarea vasculitelor de vas mare, tinde să scadă în importanță, probabil datorită unui grad mai mare de invazivitate, a expunerii la radiații și a faptului că nu poate evalua grosimea peretelui vascular. Are însă avantajul de a permite manevre minim invazive în timpul procedurii (angioplastie)[4].

Diagnosticul pozitiv și criteriile de clasificare

Diagnosticul pozitiv este sugerat de prezența leziunilor arteriale caracteristice (stenoze, anevrisme, vezi aspectul imagistic) la nivelul aortei și ramurilor

TABELUL 10. Criteriile de clasificare ACR/EULAR pentru arterita Takayasu (adaptat după Grayson PC et al. *Arthritis Rheumatol, 2022*[87])

CERINȚELE OBLIGATORII	
• **Vârsta ≤60 de ani la momentul diagnosticării**	
• **Dovada imagistică de vasculită***	
Criterii clinice suplimentare	
Sexul feminin	+1
Angină pectorală sau durere cardiacă de cauză ischemică	+2
Claudicație a membrelor inferioare sau superioare	+ 2
Sufluri vasculare**	+2
Puls redus la nivelul extremității superioare***	+2
Anormalii ale arterei carotide****	+2
Diferența tensiunii arteriale sistolice între cele două brațe ≥20 mm Hg	+1
Criterii imagistice suplimentare	
Numărul de teritorii arteriale afectate (selectați unul)*****	
Un teritoriu arterial	+1
Două teritorii arteriale	+2
Trei sau mai multe teritorii arteriale	+3
Afectarea simetrică a arterelor pereche******	+1
Afectarea aortei abdominale cu implicarea renală sau mezenterică*******	+3

** Dovada de vasculită a aortei sau ramurilor sale trebuie confirmată prin imagistică vasculară (de exemplu tomografie computerizată/angiografie/rezonanță magnetică)*
*** Sufluri detectate la auscultația unei artere mari, inclusiv la nivelul arterelor aortă, carotidă, subclavie, axilară, brahială, renală sau ilio-femurală*
**** Reducerea sau absența pulsului observată la examenul fizic al arterelor axilare, brahiale sau radiale*
***** Reducerea sau absența pulsului carotidian sau sensibilitate la nivelul arterei carotide*
****** Numărul teritoriilor arteriale cu lezare luminală (de exemplu stenoză, ocluzie sau anevrism) detectate prin angiografie sau ultrasonografie la nivelul următoarelor nouă teritorii: aortă toracică, aortă abdominală, mezenterică, arteră carotidă stângă sau dreaptă, arteră subclavie stângă sau dreaptă, arteră renală stângă sau dreaptă*
******* Lezare luminală bilaterală (stenoză, ocluzie sau anevrism) detectate prin angiografie sau ultrasonografie în oricare dintre următoarele teritorii vasculare pereche: artere carotide, subclavii sau renale*
******** Lezare luminală (stenoză, ocluzie sau anevrism) detectată prin angiografie sau ultrasonografie la nivelul aortei abdominale și a arterelor fie renale, fie mezenterice*

sale, în special atunci când acestea sunt identificate la o femeie tânără și în condițiile în care au fost excluse alte etiologii mai frecvente.

Spre deosebire de AGC, în care biopsia de arteră temporală este foarte utilă pentru diagnostic, în cazul arteritei Takayasu, examenul histopatologic, din cauza tipului de vas afectat, este foarte dificil de realizat. În cazul în care se obțin probe, acestea demonstrează o panarterită limfocitară cu formare de granuloame și celule gigante localizate la nivelul mediei și adventicei[83,86]. Recoltarea trebuie să țină cont de faptul că leziunile sunt parcelare, cu zone indemne care alternează cu zone vasculitice.

În anul 2022 au aparut noile criterii ACR/EULAR de clasificare pentru arterita Takayasu[87], criterii obținute și validate cu ajutorul a 316 pacienți cu arterită și o cohortă de validare de 323 de indivizi. Sensibilitatea pentru clasificare, atunci când sunt obținute ≥5 puncte (Tabelul 10), a fost de 93,8% (95% IC 88,6% la 97,1%) și specificitatea de 99,2% (95% IC 96,7% la 100,0%). Criteriile anterioare, cele ACR din 1990[88], spre deosebire de acestea au fost elaborate cu utilizarea datelor pacienților din SUA și nu au fost validate. Aspectele de care trebuie ținut cont la aplicarea criteriilor sunt:

- Aceste criterii trebuie aplicate pentru a clasifica pacientul ca având arterită Takayasu atunci când deja a fost stabilit diagnosticul de vasculită de vas mare sau mic;
- Anterior aplicării acestor criterii trebuie excluse cauze alternative care pot mima o vasculită.

Diagnosticul diferențial

Se face cu alte afecțiuni care pot implica aorta sau ramurile ei, de tip inflamator (boli de țesut vasculo-conjunctiv, alte vasculite de vas mediu, de exemplu implicarea mezenterică în panarterita nodoasă, ori mare – AGC atunci când vârsta este la limită, în jur de 50 de ani) sau infecțios. Raportări recente[89] indică posibilitatea de evoluție cu aortită în cazul unor afecțiuni autoinflamatorii de tip boala asociată IgG4.

Tratament

Tratamentul presupune în general combinarea procedurilor de revascularizare cu imunosupresie (Fig. 2), care combină corticosteroizi cu un imunomodulator, în general metotrexatul (10-25 mg/săptămână), dar posibil și azatioprină (2 mg/kg/zi), micofenolat mofetil (2 000 mg/zi), ciclosporină, leflunomidă sau ciclofosfamidă (aceasta din urmă ar trebui totuși evitată la pacientele de vârstă mică, în ideea de a nu le afecta potențialul fertil)[4,50]. Există și câteva studii pe loturi mici[90-93] care susțin eficacitatea tratamentului biologic (blocante de TNF-α sau de Il-6), dar fără ca acesta să fie aprobat. Se regăsește însă menționat în recomandările de tratament ale ACR/EULAR[50] ca medicație de linia a doua la pacientul cu recădere sau la cei la care nu se reușește scăderea dozei de cortizon (Fig. 2). Doza inițială de cortizon ar trebui să fie în general echivalent de 0,5-1 mg/kg, maximum 40-60 mg/zi, cu scădere progresivă începând după 2-4 săptămâni, astfel încât la 3 luni doza zilnică să fie de 15-20 mg/zi. Ulterior, cortizonul va fi scăzut mai lent decât în AGC, cu menținerea sub 10 mg/zi după un an. În cazul apariției unor semne importante de

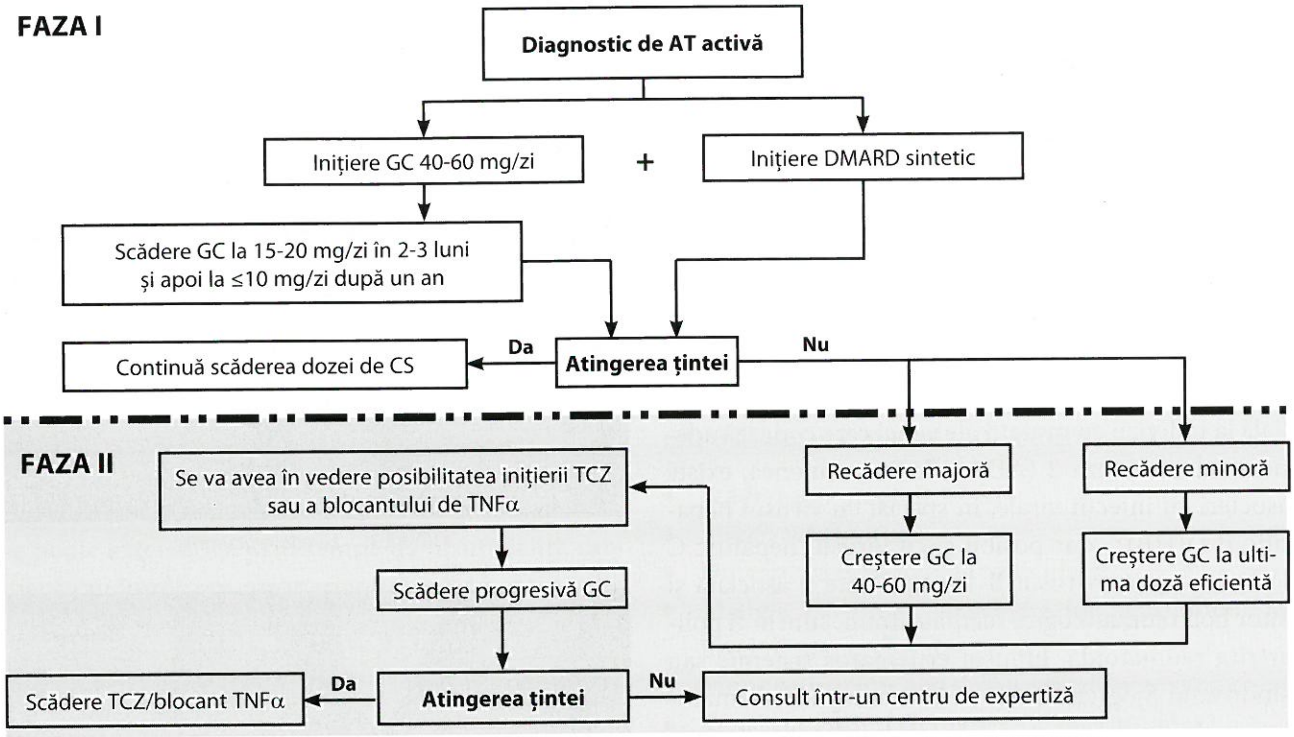

FAZA I
Diagnostic de AT activă
Inițiere GC 40-60 mg/zi
+
Inițiere DMARD sintetic
Scădere GC la 15-20 mg/zi în 2-3 luni și apoi la ≤10 mg/zi după un an
Continuă scăderea dozei de CS
Da
Atingerea țintei
Nu
FAZA II
Se va avea în vedere posibilitatea inițierii TCZ sau a blocantului de TNFα
Recădere majoră
Recădere minoră
Creștere GC la 40-60 mg/zi
Creștere GC la ultima doză eficientă
Scădere progresivă GC
Scădere TCZ/blocant TNFα
Da
Atingerea țintei
Nu
Consult într-un centru de expertiză

FIGURA 2. Algoritmul de tratament al arteritei Takayasu conform recomandărilor EULAR 2018 (adaptat după Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis, 2020*[4,50]) AT, arterita Takayasu; GC, glucocorticoizi; DMARD; medicament modificator de boală (imunosupresor); TCZ, tocilizumab; TNF, *tumor necrosis factor.*

activitate de boală se poate folosi și puls-terapia cu metilprednisolon (500-1 000 mg/zi, 3 zile consecutiv). Nu există însă până în acest moment studii clinice care să evalueze numai eficacitatea terapiei cortizonice singure la pacienții cu AT.

Evoluție. Complicații. Prognostic

Evoluția este influențată de localizarea, extensia și gravitatea leziunilor vasculare. Astfel, morbiditatea și mortalitatea pot fi asociate cu accidentele vasculare cerebrale, infarctul de miocard, ischemia mezenterică, dar și cu hipertensiunea arterială cu caracter malign și posibila dezvoltare a hipertensiunii pulmonare. Un studiu recent[94] pe o cohortă de 318 pacienți francezi a identificat o rată a mortalității la 5 ani de 1,9% și la 10 ani de 3,9%, principalele cauze de deces fiind ischemia mezenterică și ruptura de anevrism de aortă.

Rata de remisiune consecutiv tratamentului poate să fie destul de mare, dar numai un procentaj mic reușește să o mențină fără apariția de leziuni noi la 6 luni. De asemenea, rata de recădere este printre cele mai înalte înregistrate pentru vasculitele sistemice.

Monitorizare

Monitorizarea activității bolii numai prin evaluarea markerilor de inflamație nu s-a dovedit a fi foarte utilă. Se recomandă evaluarea periodică (6-12 luni) a arborelui vascular prin angio-IRM sau angio-CT.

VASCULITELE DE VAS MEDIU

Sunt vasculite care interesează în principal arterele medii, viscerale și ramurile lor, însă orice tip de vas poate fi interesat. Cuprind doi reprezentanți, poliarterita nodoasă și boala Kawasaki. Aceasta din urmă afectează în special populația pediatrică.

Poliarterita nodoasă (PAN)

Este una dintre primele vasculite descrise, numele ei regăsindu-se în literatura medicală încă de la mijlocul secolului al XIX-lea. Denumiri similare – panarterita nodoasă, boala Küsmaull și Maier.

Definiție

Conform CHCC 2012[1], este definită ca arterită necrozantă a vaselor medii și mici, fără afectare glomerulară și fără vasculită la nivelul arteriolelor, capilarelor sau venulelor. Se menționează și faptul că nu este asociată cu ANCA (anticorpii anti-citoplasmă a neutrofilului). Această precizare este făcută pentru a fi deosebită de poliangieita microscopică, asimilată inițial PAN.

Date epidemiologice

Datele actuale sugerează faptul că PAN pare a fi mult mai rar întâlnită decât alte vasculite primare, cu o incidență anuală care variază între 1,6 și 30,7 cazuri la 1 milion[95,96]. Afectează toate rasele și vârstele, cu maximul între 50 și 60 de ani, dar poate să fie întâlnită și la copii. Pare aavea o distribuție relativ egală pe sexe, posibil cu o ușoară predominanță a sexului masculin (raportul bărbați/femei de 1,6-2:1)[95-97].

Etiopatogenie

Etiopatogenia acestei vasculite rămâne încă destul de puțin cunoscută. Pare a exista o predispoziție genetică, cu o oarecare tendință de aglomerare familială la indivizii cu mutații ale genei care codează adenozin-dezaminaza 2 (ADA2)[98]. De asemenea, există asocieri cu infecții virale, în special cu virusul hepatitic B (VHB)[99], dar posibil și cu virusul hepatitic C (VHC)[100], parvovirusul B-19 etc. Poate fi asociată și altor boli reumatologice mediate imun, cum ar fi poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic sau sindromul Sjögren[101], dar și unor neoplazii hematologice de tipul leucemiei cu celule păroase. Reacția imună care pare a fi implicată în special în formele asociate infecțiilor virale este cea de tip III, cu producerea de complexe imune, iar în cazul VHB este posibil ca replicarea virală să contribuie direct la leziunea endotelială.

În mod tipic, leziunile vasculare se regăsesc în zonele de bifurcație, cu inflamație inițial intimală, care poate afecta progresiv întregul perete vascular, cu distrucții ale laminei elastice interne și externe. Histologic se descrie necroză fibrinoidă. Asociază tromboze locale și o tendință crescută de a produce microanevrisme. De altfel, de la acestea din urmă provine termenul „nodoasă“[101,103].

Tabloul clinic

Tabloul clinic este foarte variat, iar practic, cu excepția plămânului, orice organ poate fi afectat. Manifestările clinice frecvente sunt reprezentate de prezența semnelor constituționale nespecifice, cu alterarea stării generale, anorexie și scădere în greutate, subfebră/febră, care frecvent pot fi identificate încă de la debutul bolii. Aproape jumătate dintre pacienți asociază manifestări musculo-scheletale (mialgii, uneori localizate simetric la nivelul centurilor, artralgii în special ale genunchilor, gleznelor, coatelor și pumnilor, fără deformări)[101,103]. Scăderea diametrului vasului afectat va duce și la apariția mai frecventă, în jur de 40-60%[101] a modificărilor cutanate. Acestea pot fi de tip *livedo reticularis* (Fig. 3), purpură palpabilă (Fig. 4), necroze ale extremităților (Fig. 5), noduli subcutanați, papule, vezicule.

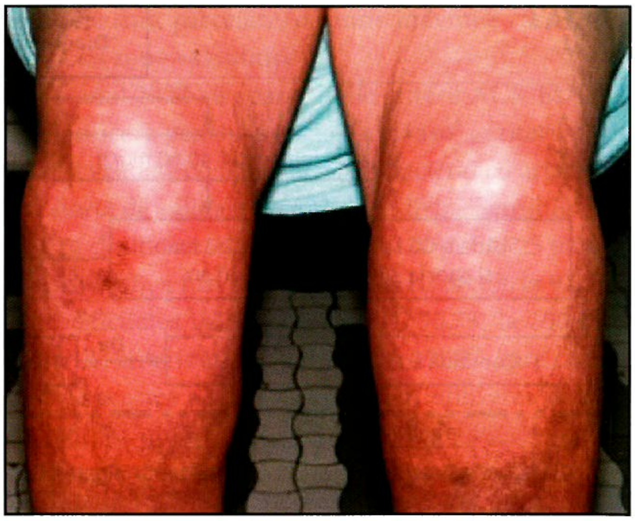


FIGURA 3. *Livedo reticularis*

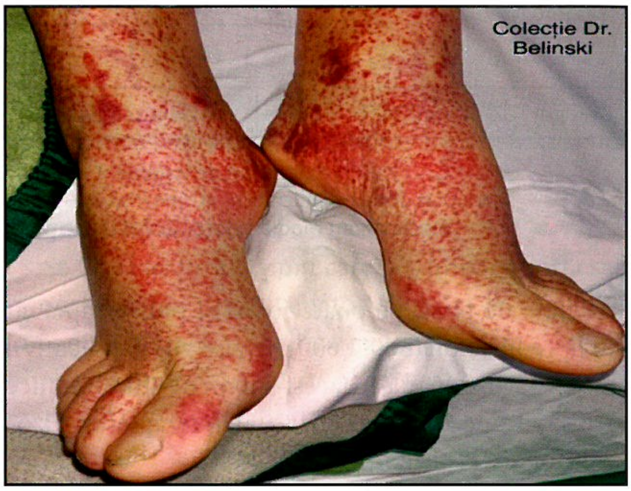


FIGURA 4. Purpură palpabilă

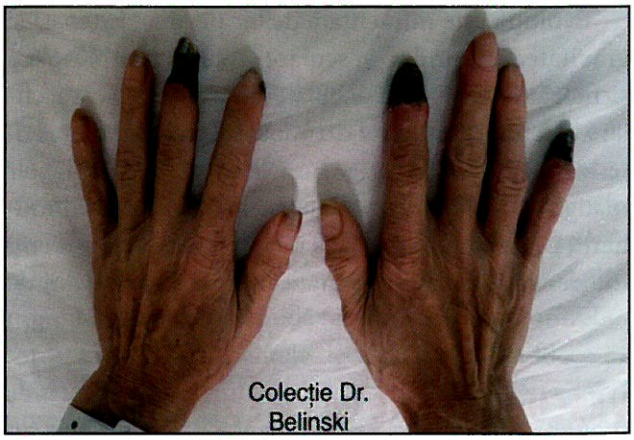


FIGURA 5. Necroze digitale

Neuropatia periferică motorie și senzitivă, a nervilor sural, peronier și, mai rar, radial sau ulnar, cunoscută sub denumirea de *mononevrita multiplex*, este destul de caracteristică. Debutul este de cele mai multe ori acut. Se datorează vasculitei de *vasa nervorum* și este întâlnită la un procentaj de până la 85% dintre pacienți[101]. Implicarea vascularizației renale (artere interlobare, arcuate, interlobulare și arteriole aferente) este relativ frecventă (35%), cu infarcte renale și hipertensiune arterială secundară afectării vascularizației locale. Ambele situații se pot complica cu insuficiență renală. Pot apărea și rupturi anevrismale și hematoame perirenale.

Identificarea unor modificări sugestive pentru afectare de tip glomerular ar trebui să orienteze diagnosticul către o altă entitate, cel mai probabil o vasculită de vas mic.

Afectarea digestivă se datorează vasculitei mezenterice și, de cele mai multe ori, în special în cazurile mai rare în care este manifestarea de debut, reprezintă o provocare diagnostică. Manifestările clinice sunt variabile, cei mai mulți pacienți prezintă durere abdominală, care poate asocia tulburări de tranzit intestinal sau hemoragii digestive[101-103]. Apariția implicării digestive este considerată un factor de prognostic prost. Afectarea cardiacă este în general subclinică, dar, dacă este clinic manifestă, se poate exterioriza prin semne de insuficiență cardiacă sau implicare coronariană și infarct miocardic acut. Alte manifestări pot include orhite, afectare oculară etc.

Subtipul de boală asociat cu virusul hepatitic B, deși împrumută mare parte dintre manifestările formei primare, tinde să fie mai sever și are anumite particularități. De obicei se întâlnește la cei cu infecții recente, intens replicative[99,101]. Astfel, această formă este mai frecventă sub vârsta de 40 de ani, are mai des implicare mezenterică, infarcte renale și orhită, iar hipertensiunea tinde să aibă caractere maligne. Debutul este de obicei supraacut, iar prognosticul, fără tratament care să controleze replicarea virală, este mai prost.

Investigații paraclinice

Examenul de laborator prezintă modificări nespecifice, precum cele ale sindromului inflamator, în general bine reprezentat, trombocitoză reactivă, anemie cronică și retenție azotată, în cazul celor cu afectare renală. ANCA, anticorpii antinucleari și factorul reumatoid sunt în general negative, iar complementul seric are de cele mai multe ori valoare normală[101]. Orice suspiciune de vasculită de vas mediu sau mic ar trebuisă se însoțească de un screening pentru infecțiile cu VHB și VHC.

Angiografia sau alte explorări imagistice, precum angio-IRM sau CT, pot fi utile în cazul suspiciunii diagnostice, dar și pentru cuantificarea extensiei leziunilor. Se recomandă în special evaluarea cu atenție a vaselor abdominale (trunchiul celiac, mezenteric, arterele renale și hepatice). Modificările tipice, identificate în special la nivelul arterelor mezenterice și renale, presupun alternanța de zone de stenoză cu arii indemne sau microanevrismale[103]. Aspectul clasic este cel „moniliform", de „mărgele pe ață". Angiografia clasică pare a avea sensibilitate mai mare pentru identificarea microanevrismelor. De asemenea, atunci când se poate efectua, confirmarea prin examen histologic este de dorit.

Diagnosticul pozitiv și criteriile de clasificare

Diagnosticul este sugerat de asocierea manifestărilor clinice descrise mai sus cu sindromul inflamator și modificările imagistice sugestive pentru implicarea vasculară[104]. Ideal, inflamația vasculară poate fi dovedită histologic.

Ca și pentru alte vasculite, există criterii de clasificare menite în principal să facă diferența între ele. Cele mai utilizate sunt Criteriile *American College of Rheumatology* din 1990[105]. Acestea nu au avut cohortă de validare. Pentru clasificare trebuie să fie îndeplinite 3 dintre următoarele 10 elemente:

- Scăderea în greutate ≥4 kg;
- *Livedo reticularis*;
- Durere sau sensibilitate testiculară;
- Mialgii, slăbiciune musculară sau sensibilitate la nivelul membrelor inferioare;
- Mononeuropatie sau polineuropatie;
- Tensiunea arterială diastolică >90 mm Hg;
- Retenție azotată;
- Infecția cu VHB;
- Anomalii angiografice;
- Biopsie de vas mediu sau mic care evidențiază polimorfonucleare.

Diagnosticul diferențial

La fel ca și diagnosticul pozitiv, cel diferențial este în general destul de greu de făcut. Cuprinde boli infecțioase care pot mima o vasculită, în special endocardita, dar și emboliile cu cristale de colesterol, mixomul atrial, calcifilaxia, displazia fibromusculară sau alte boli mediate imun, cum ar fi lupusul eritematos sistemic. De asemenea, diferențierea trebuie făcută și cu alte vasculite, în special cele care afectează vasele mici, de tipul vasculitelor ANCA pozitive, vasculitei prin depunere de IgA sau crioglobulinemiei mixte. Formele cu debut precoce trebuie diferențiate și de boli autoinflamatorii de tipul DADA2 (deficiența de adenozin-dezaminază 2), cu care pot semăna din punct de vedere clinic și histologic[98].

Tratament

Ca și în cazul altor vasculite sistemice, instituirea tratamentului trebuie să fie făcută de urgență și să cuprindă cele două etape, inducția și menținerea remisiunii. Opțiunile terapeutice diferă în funcție de prezența sau nu a coinfecției cu VHB sau VHC. Până în acest moment, spre deosebire de vasculitele de vas mare sau de vasculitele ANCA pozitive, pentru PAN la populația adultă nu există recomandări de tratament ale societății europene.

Inducția în forma primară cu manifestări severe, potențial letale (afectare renală, cardiacă, digestivă, identificarea unor semne de ischemie periferică sau de stenoze simptomatice etc), se face asemănător cu schemele folosite în vasculitele ANCA pozitive prin asocierea ciclofosfamidei, în general în administrare intravenoasă 15 mg/kg corp/puls cu prednison 1 mg/kg/zi (maxim 60 mg zi), sau echivalent (vezi tratamentul vasculitelor ANCA pozitive pentru schemele de tratament și ajustarea dozelor). La fel ca și pentru alte vasculite, se poate face puls-terapie cu metilprednisolon 500-1 000 mg/zi, 3 zile consecutiv, urmată de 60 mg de prednison, cu scădere astfel încât doza să fie de 15-20 mg/zi la 3 luni și 10 mg/zi la 6 luni. Se va încerca oprirea cortizonului în funcție de evoluția pacientului, între 18 și 24 de luni. Puls-terapia cu metilprednisolon poate fi utilizată și în formele refractare sau cu recădere. Din păcate, nu există foarte multe studii care să evalueze diferite regimuri terapeutice, inclusiv ciclofosfamida, în PAN. Pentru menținerea remisiunii se recomandă cel mai frecvent combinația dintre azatioprină 2 mg/kg/zi cu prednison 7,5 mg/zi timp de 18-24 de luni, cu posibilitatea de a prelungi. O alternativă la azatioprină poate fi metotrexatul sau micofenolat mofetil, cu mențiunea că nici pentru menținerea remisiunii nu există studii randomizate la pacienții cu PAN[103,106].

Pentru formele asociate infecțiilor cu VHB, tratamentul de elecție este cel antiviral[106-108]. În formele severe se asociază corticoterapia, inițial 0,7-1 mg/kg/zi, cu scădere ulterioară, asociată sau nu plasmaferezei. Corticoterapia, deși utilă în controlul manifestărilor de boală, are dezavantajul de a favoriza replicarea virală, motiv pentru care nu trebuie utilizată excesiv. Rolul plasmaferezei, efectuată zilnic sau la două zile timp de 2-3 săptămâni, este de a elimina complexele imune circulante cu rol patogenic în forma secundară. Adăugarea ciclofosfamidei la corticoterapie sau plasmafereză nu este recomandată deoarece, deși poate induce o oarecare ameliorare, favorizează replicarea virală și nu pare a îmbunătăți prognosticul pe termen lung[106,107].

TABELUL 11. Scorul prognostic al vasculitelor necrozante (adaptat după *Guillevin* et al. 2011[110])

Factorii asociați cu mortalitatea	Puncte
Insuficiență renală (valoarea creatininei serice >1,7 mg/dl)	1
Afectare gastrointestinală	1
Afectare cardiacă	1
Vârsta peste 65 de ani	1

Evoluție. Complicații. Prognostic

Fără tratament, evoluția PAN poate fi asociată cu morbiditate și mortalitate crescute, dar introducerea schemelor de tratament prezentate a crescut supraviețuirea la 5 ani la peste 90%[109]. Complicațiile sunt legate în special de posibilitatea de evoluție spre insuficiență renală terminală, de afectarea digestivă cu infarct mezenteric, dar și de manifestările cardiovasculare secundare afectării coronariene sau complicațiilor hipertensiunii arteriale maligne. Vasculita mezenterică asociază cea mai mare rată de mortalitate[110]. Implicarea neurologică de tip mononevrită multiplex, netratată în timp util, se poate complica prin afectare ireversibilă a nervilor periferici. Evoluția pare a fi mai severă în cazul celor care asociază infecție cu VHB. Rata de recădere, spre deosebire de alte vasculite, în cazul PAN pare să fie destul de mică.

Prognosticul este influențat de tipul de afectare, vârstă și comorbidități. În 1996 a fost elaborat un scor prognostic bazat pe 5 factori (*Five-Factor Score*), revizuit ulterior în 2011 (*Revised Five-Factor Score*)[110], cu evaluarea a numai 4 elemente (Tabelul 11). Acest scor prognostic se aplică vasculitelor necrozante (panarterita nodoasă, precum și celor trei vasculite ANCA pozitive) și se corelează cu mortalitatea atunci când este mai mare decât 2.

VASCULITELE DE VAS MIC

Se împart în două mari subclase, vasculitele ANCA pozitive și vasculitele prin complexe imune. Afectează predominant vasele mici, definite ca și artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare și venule.

Vasculitele ANCA asociate

Vasculitele ANCA pozitive sau ANCA asociate sunt un grup de suferințe înrudite în ceea ce privește etiopatogenia, manifestările clinice și paraclinice. Cuprinde în momentul de față trei vasculite primare: granulomatoza cu poliangeită (GPA, fosta granulomatoză Wegener), granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (GEPA, fostul sindrom Churg Strauss) și poliangeita microscopică (PAM), la care se adaugă formele limitate la nivel renal și vasculita ANCA asociată medicamentelor. Denumirea de GPA a apărut în urma unui demers al *American College of Rheumatology*, *American Society of Nephrology* și *European League Against Rheumatism* care, datorită colaborării pe care doctorul Friedrich Wegener a avut-o cu regimul nazist, au cerut înlocuirea eponimului cu sintagma „granulomatoză cu poliangeită"[111]. Sindromul Churg-Strauss a fost înlocuit cu

TABELUL 12. Definițiile Consensului Conferinței de la Chapell Hill 2012 pentru vasculitele ANCA pozitive (adaptat după Janette et al. *Arthritis Rheum 2012*[1])

Granulomatoza cu poliangeită	Inflamație necrozantă și granulomatoasă, care afectează de obicei tractul respirator superior și inferior, și vasculită necrozantă care afectează predominant vasele medii și mici (capilare, venule, arteriole, artere și vene). Glomerulonefrita necrozantă este frecventă.
Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită	Inflamație eozinofilică, necrozantă și granulomatoasă, care afectează frecvent tractul respirator, și vasculită necrozantă care afectează predominant vasele mici și medii, asociată cu astm bronșic și eozinofilie. Prezența ANCA este identificată mai ales atunci când există afectare renală de tip glomerular.
Poliangiita microscopică	Vasculită necrozantă cu depozite imune minime sau fără prezența acestora, afectând predominant vasele mici (capilare, venule sau arteriole). Arterita necrozantă care afectează vasele mici și medii poate fi prezentă. Glomerulonefrita necrozantă este foarte frecvent întâlnită. Capilarita pulmonară poate apărea des. Inflamația granulomatoasă este absentă.

„granulomatoza eozinofilică cu poliangeită" (GEPA), pentru o mai bună concordanță de termeni cu celelalte două vasculite primare ANCA pozitive.

Definiție

Conform CHCC 2012[1], sunt definite ca vasculite necrozante, cu depozite imune minime sau fără, care afectează predominant vasele mici (capilare, venule, arteriole sau artere mici) și asociază Ac de tip pANCA/anti-MPO sau cANCA/anti-PR3. Se precizează și faptul că nu toți pacienții sunt ANCA pozitivi, cu referire în special la GEPA, la care acești anticorpi sunt identificați semnificativ mai rar decât la celelalte două forme. Definiția fiecărei vasculite în parte se regăsește în Tabelul 12.

Date epidemologice

Vaculitele ANCA asociate sunt considerate boli rare, cu o incidență anuală de 10-30 de cazuri noi la 1 milion de locuitori[112], incidență care pare a crește o dată cu vârsta[112,113]. Prevalența este în creștere, probabil datorită îmbunătățirii capacității de diagnostic și tratament[113]. În rândul populației europene, cea mai frecventă dintre cele trei pare a fi granulomatoza cu poliangeită, în special în țări precum Suedia și Marea Britanie, cu o incidență anuală între 4,9 și 10,5 cazuri la 1 milion, iar cea mai rară este GEPA, cu 0,6 la 1 milion.

Etiopatogenie

Ca și pentru alte afecțiuni mediate imun, etiopatogenia are încă elemente necunoscute. Se discută de un complex de factori genetici, de mediu, dar și de rolul ANCA, în special pANCA, al Ac anti-mieloperoxidază în dezvoltarea leziunilor vasculitice[114-116]. Reacțiile imune implicate sunt cele de tip 2, reacția citotoxică legată de prezența anticorpilor anti-citoplasma neutrofilului, dar și de tip 4, în cazul formelor granulomatoase, sau mai rar, de tip 1, în cazul GEPA.

Faza acută este dominată de infiltrat inflamator vascular cu neutrofile și monocite[116], aspect tipic pentru vasculitele necrozante. Ulterior, infiltratul inflamator trece printr-o etapă de leucocitoclazie (distrucție neutrofilică), pentru ca apoi să fie înlocuit de mononucleare. Prin definiție[1] se precizează faptul că depozitele imune de la nivelul peretelui vascular sunt minime sau lipsesc (vasculite pauciimune), fapt ce le deosebește de celălalt subtip al vasculitelor de vas mic.

Tabloul clinic

Datorită dimensiunii vasului implicat, manifestările clinice sunt foarte variate și de multe ori superpozabile și imposibil de făcut diferența între subforme. Particularitățile fiecărei vasculite în parte vor fi discutate ulterior, după expunerea celor comune.

Semnele constituționale, precum febră/subfebră, anorexie, scădere ponderală, sunt destul de probabile. Li se pot adăuga manifestări musculo-scheletale de tipul mialgiilor sau artralgiilor/artritelor. Acestea din urmă afectează mai ales membrele inferioare și frecvent au caracter oligoarticular și migrator[117].

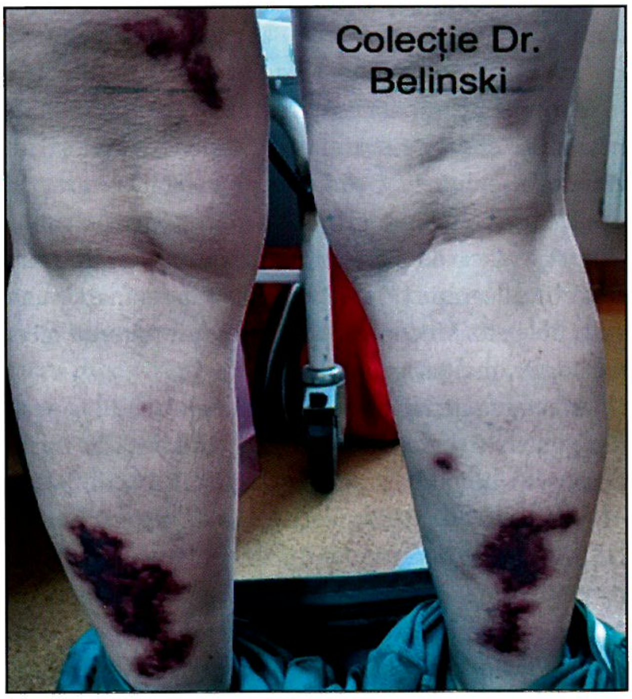


FIGURA 6. Exantem purpuric la o pacientă cu vasculită pANCA pozitivă indusă de propiltiouracil

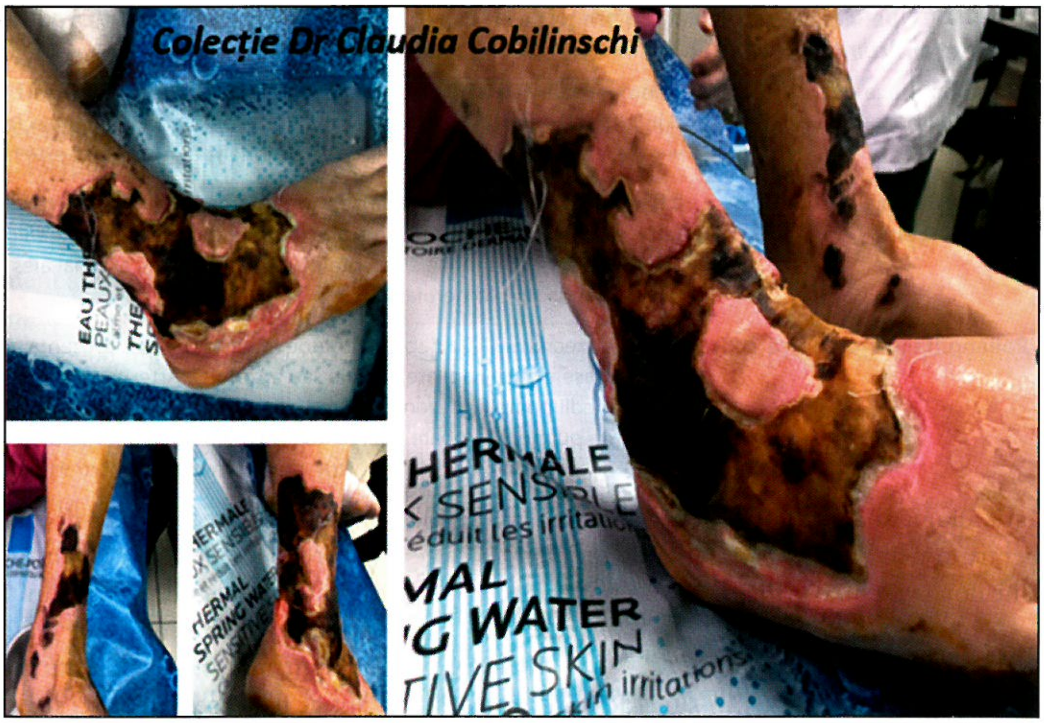


FIGURA 7. Leziuni necrotice la o pacientă cu poliangeită microscopică

TABELUL 13. **Particularitățile clinice ale principalelor forme de vasculite ANCA asociate**[4]

	GPA	GEPA	PAM
Debut	Insidios	Insidios/stadializat	Acut/supraacut
Renal	Frecvent: GNF necrozantă	Rar: GNF necrozantă	Frecvent: GNF necrozantă
Pulmonar	Frecvent: Infiltrate pulmonare difuze sau nodulare	Frecvent: Astm/infiltrate fugace/rar noduli	Frecvent: Hemoragie alveolară
ORL	Frecvent (90%): Distructivă Înalt sugestiv: prăbușirea de sept nazal	Frecvent: Rinită alergică/polipoză	Rar (35%): Nondistructivă
Cardiac	Rar	Frecvent: 25% pericardită 20% miocardită Cauză de deces	Rar
Digestiv	Frecvent: Ușoară	Frecvent: 30-60% Perforație intestinală Cauză de deces	Frecvent: 30-60% Ușoară

Afectarea cutanată este frecventă, are specificitate mai mare și poate orienta mai repede diagnosticul către o vasculită de vas mic, dar nu stabilește exact și tipul. Pot fi întâlnite leziuni de tip purpură palpabilă (Fig. 4), placarde purpurice cu tendință la ulcerare (Fig. 6), ulcerații (Fig. 7), noduli subcutanați, vezicule, bule etc. Mucoasele pot fi și ele afectate, cu ulcerații orale, mai rar genitale.

Afectarea neurologică de tipul neuropatiilor periferice senzitive sau motorii este întâlnită la aproximativ 15% dintre pacienții cu GPA sau PAM. *Mononevrita multiplex* este înalt sugestivă pentru GEPA (45-75%)[117]. Manifestările oculare pot îmbrăca diverse forme, conjunctivite, episclerite, uveite, keratite, vasculite retiniene, dar și pseudotumori retroorbitale prin localizarea unor granuloame, în special la pacienții cu GPA[118]. Studii diverse[119,120] au arătat o incidență crescută a tromboembolismului venos.

Afectarea renală de tip glomerulonefrită pauciimună necrozantă este, în general, similară din punct de vedere histologic între cele trei tipuri de vasculite ANCA pozitive, dar este mai frecvent (77-85%) întâlnită în GPA și PAM[121]. Poate fi manifestare de debut, în special în PAM, dar, de cele mai multe ori apare în primul an de boală. Spectrul modificărilor clinice și de laborator poate fi variabil, de la hematurie asimptomatică până la glomerulonefrită rapid progresivă. Fără tratament, evoluția este rapidă spre insuficiență renală, fiind unul dintre factorii care influențează prognosticul.

Spectrul afectărilor pulmonare este foarte variabil, posibil cu anumite particularități pentru fiecare vasculită în parte. Există și cazuri în care este greu de diferențiat. Clinic, pacienții pot avea tuse, dispnee, durere pleuritică, hemoptizie, seme ale hipoxemiei etc. Pot fi întâlnite[122,123] leziuni nodulare (GPA), hemoragie

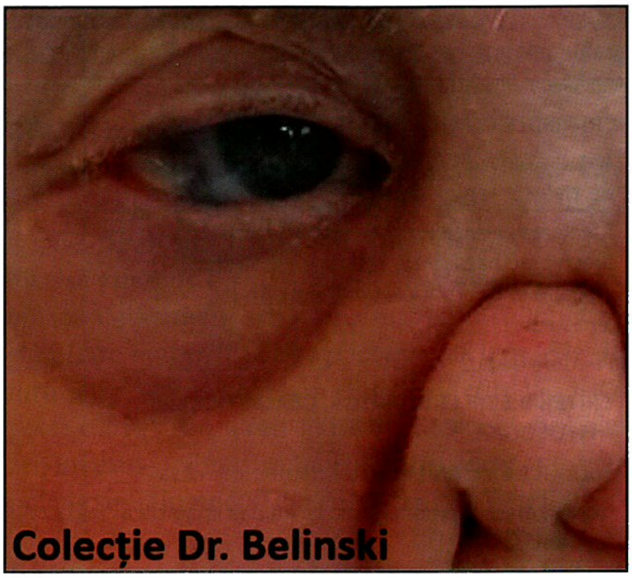


FIGURA 8. Prăbușirea de sept nazal și episclerită la o pacientă cu GPA

alveolară 5-45%, afectare interstițială (GPA 23%, PAM 45%), sau, în cazul GEPA, astm bronșic și infiltrate eozinofilice. Alte manifestări care completează tabloul clinic pot fi datorate afectării digestive, cardiace, sau de tract respirator superior (Tabelul 13).

Granulomatoza cu poliangeită are drept caracteristică afectarea tractului respirator superior și în sfera ORL. Aceasta este întâlnită la peste 90% dintre pacienți în cursul evoluției bolii. Se manifestă clinic prin rinoree purulentă sau sangvinolentă, epistaxis, ulcere sau cruste nazale, ulcerații orale, otalgie, otoree, otită, condrită auriculară sau sinuzită. Inflamația de la nivelul mucoasei și septului nazal se complică în mod tipic cu perforație și deformare „în șa“ a nasului (Fig. 8). Modificările inflamatorii din conductul auditiv pot duce la grade variate de afectare a auzului. Stenoza subglotică este mai rară, apare la doar 15% dintre pacienți, dar se poate complica prin obstrucții. Evenimentele de la nivelul tractului respirator superior le precedă în general pe cele vasculitice și, în anumite cazuri, pot reprezenta singura manifestare de boală (GPA forma limitată)[4]. Afectarea pulmonară este foarte variată, de la noduli pulmonari unici sau multipli, fără tropism pentru o anumită zonă, dar cu tendință de necroză centrală și formarea de cavități ca expresie a leziunilor granulomatoase, până la hemoragii alveolare și, mai rar, pneumonită interstițială, bronșiectazii sau hipertensiune pulmonară. Formațiuni pseudotumorale datorate leziunilor granulomatoase pot fi întâlnite mai rar și în alte localizări, cum ar fi la nivelul sânilor, cerebral etc[4].

Debutul *poliangeitei microscopice (PAM)* tinde să fie mai acut decât al celorlalte vasculite ANCA pozitive. Din spectrul manifestărilor clinice lipsesc cele datorate prezenței granuloamelor. Hemoragia alveolară (Fig. 9), inclusiv ca și primă manifestare, dar și afectarea interstițială tip pneumonită interstițială uzuală (PIU) par a fi mai frecvente decât la pacienții cu GPA[4].

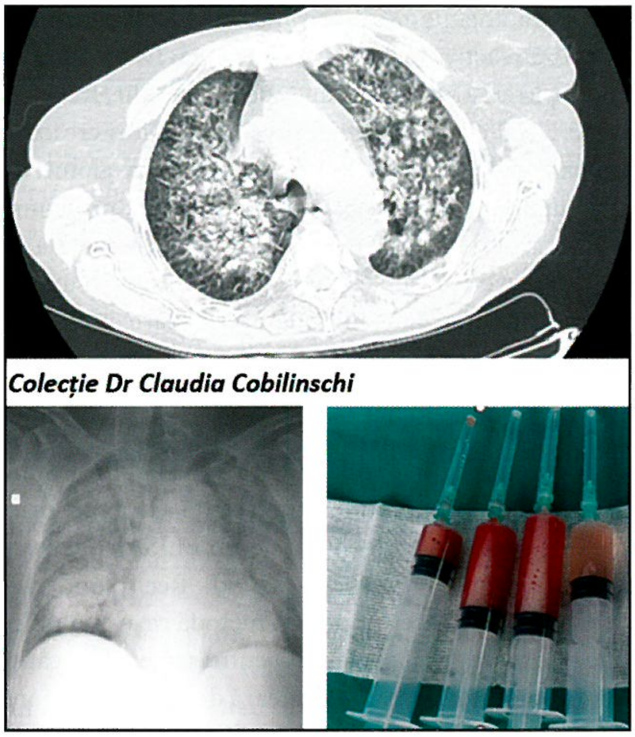


FIGURA 9. Hemoragie alveolară la o pacientă cu PAM, aspect CT, radiografic și lichid de lavaj bronhoalveolar

În evoluția *granulomatozei eozinofilice cu poliangeită* (GEPA, fostul sindrom Churg-Strauss) se pot descrie teoretic trei faze: una prodromală cu manifestări alergice, una hipereozinofilică și una vasculitică. Astfel, boala asociază în mod tipic manifestări atopice, în special astm bronșic, dar și rinite sau polipoză nazală cu infiltrate tisulare eozinofilice (pulmonare, cutanate, cardiace etc.) și manifestări vasculitice. Afectarea pulmonară este dominată de crizele de bronhospasm, diagnosticul de astm, existent la peste 90% dintre pacienți, precedându-l în general pe cel de vasculită cu 8-10 ani. Clinica sugestivă de vasculită apare tardiv, după o perioadă variabilă, dominată de astm, rinosinuzită cronică și elemente secundare hipereozinofiliei. Mai pot fi identificate infiltrate pulmonare asociate eozinofiliei, pleurezie sau opacități nodulare. Afectarea cardiacă, care tinde să se coreleze cu nivelul eozinofiliei la debut, este, alături de afectarea digestivă, o cauză importantă de deces. Apare la pacienții ANCA negativi. Se pot întâlni semne de insuficiență cardiacă secundară cardiomiopatiei eozinofilice, pericardită sau tulburări de ritm. Afectarea digestivă, rezultatul hipereozinofiliei, se poate complica cu durere, hemoragii și perforații.

Investigații paraclinice

Vasculitele ANCA pozitive asociază, în condiții de activitate, sindromul inflamator, care se corelează cu nivelul de activitate al bolii. Mai putem identifica anemie normocromă, normocitară, trombocitoză reactivă, eventual leucocitoză. În mod particular, pacienții cu GEPA au hipereozinofilie, frecvent peste 1 500 elemente/mm^3, precum și valori crescute ale imunoglobulinelor E. La cei cu afectare glomerulară întâlnim hematurie, cilindri hematici, proteinurie frecvent de rang nefrotic, dar și retenție azotată în cazurile severe. Evaluarea imagistică, în special tomografia computerizată pulmonară, este foarte utilă pentru evaluarea extensiei și tipului lezional, dar și pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

Prezența ANCA este marca serologică a GPA și PAM, în timp ce în cazul GEPA, aceștia pot lipsi. Sunt determinați prin imunofluorescență (IF) sau prin metode specifice antigenului de tip ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*). Recomandările actuale[126] indică această ultimă metodă ca având utilitate mai mare decât altele atât pentru screeening, cât și pentru monitorizare. IF generează două tipuri majore de tipare, pANCA (perinuclear) și cANCA (citoplasmatic). Aspectul pANCA (perinuclear) se datorează distribuției proteinelor cationice în jurul nucleului, iar antigenul-țintă este reprezentat în principal de mieloperoxidază (MPO). Din acest motiv, pANCA determinați prin IF au ca echivalent ELISA anticorpii anti-MPO. Anticorpii de tip pANCA/anti-MPO pot fi întâlniți la 60-80% dintre pacienții cu poliangeită microscopică (PAM), la 20-40% dintre cei cu granulomatoză eozinofilică cu poliangeită (GEPA), dar și în lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, poliartrita reumatoidă sau administrarea anumitor medicamente (propiltiouracil, minociclină, hidralazina etc[127]). Antigenul-țintă pentru cANCA este unul singur, proteinaza-3, iar tiparul la IF este citoplasmatic. Anticorpii de tip cANCA/anti-PR3 sunt înalt specifici (80-90%) și sensibili pentru granulomatoza cu poliangeită forma sistemică activă clinic. Nivelul lor pare a se corela cu activitatea bolii.

Diagnosticul pozitiv și criteriile de clasificare

Diagnosticul pozitiv este susținut de prezența manifestărilor clinice sugestive pentru fiecare formă în parte, asociate cu sindrom inflamator bine reprezentat, imagistică și pozitivitatea ANCA. Ideal, atunci când este posibil, ar trebui efectuată biopsie, cu dovada prezenței inflamației vasculare sau identificarea aspectului granulomatos. Cel mai frecvent se practică biopsie cutanată, renală sau în sfera ORL.

În anul 2022 au fost publicate noile criterii ACR/EULAR pentru fiecare dintre cele trei vasculite ANCA pozitive (Tabelele 14, 15,16)[128-130]. Așa cum se precizează la fiecare în parte, este vorba de criterii care trebuie aplicate pentru a putea clasifica un pacient cu o formă anume, atunci când diagnosticul de vasculită

TABELUL 14. Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022 pentru granulomatoza cu poliangeită* (adaptate după Robson JC et al. *Ann Rheum Dis*, 2022[128])

CRITERIILE CLINICE	Punctaj
Afectarea nazală (epistaxis, cruste, ulcere, congestie, defecte septale sau perforație de sept nazal)	+3
Afectarea cartilajelor (inflamație a cartilajului urechii sau nazal, voce răgușită sau stridor, afectare endobronșică, deformare „în șa" a nasului)	+2
Pierdere de auz	+1
CRITERIILE DE LABORATOR, IMAGISTICE sau HISTOLOGICE	
Pozitivitate a c-ANCA sau a Ac anti-proteinaza-3	+5
Noduli, mase pulmonare sau cavități la imagistica pulmonară	+2
Granuloame, inflamație granulomatoasă extravasculară sau celule gigante la biopsie	+2
Inflamație, condensare sau efuziuni ale sinusurilor nazale sau paranazale, mastoidită la imagistică	+1
Glomerulonefrită pauciimună la biopsia renală	+1
Pozitivitate a pANCA sau a Ac anti-MPO	–1
Eozinofilie ≥1×10^9/l	–4

**Pentru clasificarea ca GPA este necesar un scor ≥5*

TABELUL 15. Criteriile de clasificare ACR/EULAR pentru poliangeita microscopică* (adaptate după Suppiah R et al. *Ann Rheum Dis*, 2022[129])

CRITERIILE CLINICE	Punctaj
Afectarea nazală (epistaxis, cruste, ulcere, congestie, defecte septale sau perforație de sept nazal)	-3
CRITERIILE DE LABORATOR, IMAGISTICE sau HISTOLOGICE	
Pozitivitate a pANCA sau a Ac anti-MPO	+6
Fibroză sau afectare interstițială la imagistica pulmonară	+3
Glomerunonefrită pauciimună la biopsia renală	+3
Pozitivitate a cANCA sau a Ac anti-PR3	–1
Eozinofilie ≥1×10^9/l	–4

**Pentru clasificarea ca PAM este necesar un scor ≥5*

TABELUL 16. Criteriile de clasificare ACR/EULAR pentru granulomatoza eozinofilică cu poliangeită* (adaptate după Grayson PC et al. *Ann Rheum Dis*, 2022[130])

CRITERIILE CLINICE	Punctaj
Boală obstructivă de căi aeriene	+3
Polipoză nazală	+3
Mononevrită multiplex	+1
CRITERIILE DE LABORATOR, IMAGISTICE sau HISTOLOGICE	
Eozinofilie ≥1×10^9/l	+5
Biopsie cu inflamație eozinofilică predominant extravasculară	+2
Pozitivitate a cANCA sau a Ac anti-PR3	–3
Hematurie	–1

**Pentru clasificarea ca GEPA este necesar un scor ≥6* de vas mediu sau mic a fost deja stabilit. De asemenea, posibilele diagnostice diferențiale trebuie excluse.

Diagnosticul diferențial

Datorită numărului foarte mare de manifestări clinice posibile, diagnosticul diferențial este foarte vast și trebuie făcut atât cu alte forme de vasculite, cât și cu diverse suferințe care pot mima o vasculită prin combinația de semne și simptome sugestive. Criteriile de clasificare sunt utile pentru diferențierea între cele trei forme. Prezența granuloamelor cu diferite localizări poate ridica suspiciunea altor boli, de tipul tuberculozei (în cazul localizării pulmonare), neoplaziilor (nodul pulmonar unic, noduli de sân, retroorbitali etc).

Tratament

Tratamentul cuprinde obligatoriu două faze, inducția și menținerea remisiunii. În formele severe, cu potențial letal sau de lezare de organ (glomerulonefrită, hemoragie alveolară, ischemie mezenterică, afectare retroorbitală, mononevrită multiplex etc.) se folosește de la început un tratament agresiv, care combină corticoterapia cu un imunomodulator de tip ciclofosfamidă sau rituximab[131-133]. Rituximabul este de preferat în cazul celor cu recădere. În formele fără potențial de a amenința viața sau un organ se poate folosi rituximab, sau ca alternative metotrexat ori micofenolat mofetil.

Legat de doze, se folosește prednison sau echivalent 1 mg/kg corp/zi[131-133]. Date recente[134] au arătat însă că dozele foarte mari nu sunt superioare ca eficiență, dar cresc riscul de efecte adverse, motiv pentru care, dacă se optează pentru administrarea orală[132], se preferă inițierea cu 50-75 mg/zi, cu scădere progresivă ce presupune înjumătățirea dozei începând cu a doua săptămână, astfel încât la 3 luni să se ajungă la 7,5-12,5 mg/zi și la 6 luni la 5 mg/zi[132]. Se poate recurge și la puls-terapie lunară cu metilprednisolon (7,5-15 mg/kg corp i.v. repetat la 24 de ore, timp de 1-3 zile)[131]. În general, tratamentul cu cortizon se menține 12 luni (5 mg/zi), după care recomandarea este de scădere/oprire individualizată.

Administrarea de ciclofosfamidă se poate face oral 2 mg/kg corp/zi, dar cu o doză cumulativă mai mare, sau i.v. 15 mg/kg/zi la 14 zile pentru primele 3 doze, apoi 15 mg/kg la 21 zile, minimum 3 doze[133]. Necesită precauții legate de leucopenie, care apare la 10-14 zile, dar și de riscul de cistită hemoragică și carcinom scuamos al vezicii urinare, din cauza efectului toxic al unui metabolit al acesteia, acroleina. O hidratare adecvată și utilizarea de 2-mercaptoetansulfonat de sodiu (MESNA) care leagă acroleina ar putea să prevină acest efect nedorit. Nu în ultimul rând, o problemă majoră a acestui medicament este faptul că poate induce infertilitate. Doza cumulativă maximă admisă este de 25 g.

În formele cu afectare renală sau pulmonară severă se poate tenta și plasmafereza. Totuși, cel puțin pentru afectarea renală, se pare că nu modifică rata de mortalitate sau evoluția spre insuficiență renală terminală[134].

Rituximabul, anticorp monoclonal himeric anti CD20, 500 mg i.v. administrat 4 săptămâni consecutiv, a fost aprobat consecutiv publicării rezultatelor studiului RAVE[135], care i-au demonstrat non-inferioritatea față de ciclofosfamidă în inducția remisiunii la pacienții cu GPA și PAM active. Analiza sublotului de pacienți cu boală recidivantă, care deja prezentaseră cel puțin o recădere, a evidențiat faptul că rata de inducere a remisiunii a fost semnificativ statistic mai mare la administrarea de rituximab decât la ciclofosfamidă, motiv pentru care anumite ghiduri[132,133] îl recomandă preferențial în caz de recădere. În România este aprobat și rambursat de CNAS la pacienții cu vasculite ANCA active care îndeplinesc anumite criterii de inițiere[136].

Legat de GEPA, tratamentul este similar și ajustat în funcție de severitate. Trebuie menționat și faptul că la pacienții cu recăderi sau forme refractare, dar care nu amenință un organ, se poate folosi mepolizumabul, anticorp monoclonal umanizat anti-IL-5[132].

La pacienții tratați cu imunosupresoare se recomandă utilizarea de trimetoprim–sulfametoxazol pentru profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii*[132].

Menținerea remisiunii trebuie făcută timp de 18-24 de luni. Se poate folosi rituximab, pentru care studiile au arătat superioritate față de azatioprină, dar și metotrexat sau micofenolat mofetil.

Evoluție. Complicații. Prognostic

Vasculitele ANCA asociate sunt boli deosebit de severe, evoluția naturală presupunând o mortalitate de 80% la 12 luni[131]. Cu tratament, mortalitatea scade însă la 25% la 5 ani[137]. Chiar și atunci când intră în remisiune, evoluția este caracterizată de o rată de recădere de 50-70%.

Prognosticul este influențat de rapiditatea diagnosticării și a intervenției terapeutice, dar și de complicațiile legate de boală și tratament (rată crescută de infecții asociate tratamentului imunosupresor, rată mai mare de neoplazii, în special carcinom scuamos de vezică urinară la cei tratați cu ciclofosfamidă etc.). Scorul prognostic pentru vasculitele necrozante (Tabelul 11) se aplică și vasculitelor ANCA asociate.

Monitorizare

Activitatea bolii poate fi monitorizată orientativ prin evaluarea markerilor de inflamație. Legat de ANCA, deoarece datele actuale sunt contradictorii, nu se recomandă monitorizarea bolii în funcție de titrul acestora. Există mai multe scoruri utile pentru monitorizarea activității, cum ar fi BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) sau a ratei de distrucție – VDI (*Vasculitis Damage Index*).

VASCULITELE PRIN COMPLEXE IMUNE

Reprezintă cel de-al doilea subgrup al vasculitelor de vas mic și include vasculita prin depunerea de IgA, vasculita crioglobulinemică, boala anti-membrană bazală glomerulară și urticaria hipocomplementemică (vasculita anti-C1q).

Vasculita prin depunerea de IgA

Definiție

Această vasculită, cunoscută și sub denumirea de purpură Henoch Schönlein, este definită, conform CHCC 2012[1], ca o vasculită în care domină depozitele de IgA1 la nivelul vaselor mici (capilare, venule și arteriole). Afectează frecvent pielea, articulațiile, tractul gastrointestinal și rinichii, cu glomerulonefrită prin depunerea de IgA.

Epidemiologie

Este cea mai frecventă vasculită a copilului, 90% dintre cazuri apărând la populația pediatrică, dar poate fi identificată și la adolescenți și la adulții tineri. Incidența anuală în SUA la copii este de 14-15 cazuri/100 000 versus 3 cazuri/100 000 la adulți[138]. Prezintă o ușoară predispoziție pentru sexul masculin, cu raportul bărbați/femei de 1,2-1,8:1[139,140].

Etiopatogenie

Etiologia este încă neclară, dar la un procentaj semnificativ de pacienți se pot identifica episoade recente de infecții de tract respirator superior (infecții cu streptococ grup A, parvovirus B19, *Mycoplasma pneumoniae*) sau digestiv, precum și o rată mai mare de apariție în sezonul rece. Alte elemente precipitante par a fi vaccinările sau, mai ales în populația adultă, consumul anumitor medicamente (ampicilină, eritromicină, penicilină, inhibitori de enzimă de conversie, losartan etc). Așa cum o sugerează și denumirea, complexele imune circulante care conțin IgA1 par a avea un rol patogenic important. Acest aspect este susținut și de identificarea depozitelor repective în țesuturile afectate.

Tabloul clinic

Debutul este în mod clasic unul acut. Cea mai frecventă manifestare clinică este purpura palpabilă. Este localizată frecvent în zonele declive, la membrele inferioare, dar uneori se poate extinde și la cele superioare. Afectarea digestivă, manifestată prin dureri abdominale, greață și vărsături, este întâlnită la 60-75% din pacienți. Implicarea articulară manifestată prin artralgii/oligoartrite simetrice, migratorii, nedeformante ale membrelor inferioare, în special genunchi sau glezne, poate preceda uneori cu câteva zile apariția purpurei. Proteinuria persistentă, de obicei sub rang nefrotic, asociată cu hematurie microscopică, sugerează prezența afectării renale de tip glomerulonefrită mezangială cu IgA. Aceasta se instalează în general în primele luni de la debutul bolii și poate influența negativ prognosticul pacientului. Este mai frecventă la copilul mare și adultul tânăr, poate avea caracter recidivant și, rareori, în special la populația adultă, se poate complica prin insuficiență renală cronică[141]. Alte manifestări clinice pot include afectare scrotală, pulmonară de tip interstițial sau hemoragie alveolară, neurologică.

Investigații paraclinice

Analizele uzuale evidențiază sindrom inflamator, anemie, fie în contextul inflamației, fie secundar sângerărilor digestive, posibil leucocitoză și trombocitoză reactivă. O proporție semnificativă de pacienți (50-70%) are valori crescute ale IgA[141]. De asemenea, deoarece mecanismul imun implicat este cel de tip 3, consecința va fi prezența complexelor imune circulante și a hipocomplementemiei.

Diagnosticul pozitiv

Este susținut de asocierea clinică la pacienții tineri a tetradei purpură palpabilă, artrită, afectare renală și digestivă cu nivel crescut al IgA1 și confirmat de identificarea leucocitoclaziei și a depozitelor de IgA vasculare pe biopsia cutanată sau a depozitelor mezangiale pe biopsia renală.

Diagnosticul diferențial

Trebuie făcut cu alte vasculite de vas mic, la care predomină expresia cutanată: vasculite de hipersensibilizare, crioglobulinemia sau vasculite ANCA pozitive.

Tratament

Formele ușoare sunt frecvent autolimitate, iar managementul este de obicei de susținere. Formele severe pot necesita corticoterapie, dar doza optimă și durata tratamentului nu sunt standardizate mai ales la populația adultă. De asemenea, anumite studii sugerează faptul că utilizarea precoce a cortizonului nu previne apariția afectării renale[142,143]. Există câteva date care susțin utilitatea plasmaferezei în cazul pacienților cu afectare renală[144]. De cele mai multe ori nu este nevoie de asocierea cu alți agenți imunosupresori.

Evoluție. Prognostic. Monitorizare

Evoluția este în general benignă, iar prognosticul bun, cu rezoluție *ad integrum*. Formele severe, mai ales netratate la timp, se pot complica cu insuficiență renală cronică sau chiar terminală. Funcția renală trebuie monitorizată minimum 6 luni după remisiune.

Vasculita crioglobulinemică

Până la schimbarea de nomenclatură, consecutiv CHCC 2012, a fost cunoscută sub denumirea crioglobulinemie mixtă. Termenul crioglobulinemie (prezența în ser a crioglobulinelor) nu este însă total superpozabil celui de vasculită crioglobulinemică, ce necesită existența inflamației vasculare, a ischemiei secundare acesteia, precum și dovada depozitelor tisulare.

Definiție

Este o vasculită care afectează vasele mici (capilare, venule sau arteriole) asociată cu prezența de crioglobuline în ser și sub formă de depozite imune[1]. Afectarea cutanată, glomerulară și a nervilor periferici este frecventă.

Crioglobulinele sunt complexe de imunoglobuline (Ig) care precipită la temperaturi sub temperatura corpului și care se redizolvă la încălzire. Precipitatul rezultat permite o estimare cantitativă, în timp ce electroforeza acestuia indică tipurile de imunoglobuline implicate. Astfel, sunt clasificate în crioglobuline de tip I (Ig monoclonale, fără activitate de factor reumatoid, ce apar de obicei în hemopatiile maligne), de tip II (mixte, conțin un amestec de Ig M, G sau A monoclonale tip FR și Ig policlonale) și de tip III (amestec de Ig G și IgM policlonale cu activitate de FR)[4]. Crioglobulinemiile mixte de tip II și III sunt asociate cu infecții, mai ales cu cele cu VHC și VHB, dar și cu afecțiuni autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom Sjögren[145]).

Epidemiologie

Epidemiologia vasculitei crioglobulinemice urmează epidemiologia infecției cu VHC în populație. Deși rata de identificare a crioglobulinelor la pacienții infectați este între 12 și 50%, numai 5% dintre cei infectați fac vasculită[145,146]. Femeile sunt afectate de trei ori mai frecvent decât bărbații, iar vârful apariției variază între 45 și 60 de ani.

Etiopatogenie

Vasculita crioglobulinemică este considerată o vasculită cu etiologie probabilă[1], în care rolul etiopatogenic este atribuit frecvent unor infecții. Între 70 și 90% dintre pacienți asociază infecția cu VHC, dar există și alte asocieri, în special cu VHB sau HIV, precum și posibil cu infecții bacteriene, fungice sau cu alte boli (limfoproliferări, sindromul Sjögren etc.)[147].

Tabloul clinic

Clasic a fost descrisă triada purpură palpabilă, fatigabilitate și artralgii, ca fiind înalt sugestivă pentru crioglobulinemia mixtă. Purpura palpabilă este cea mai frecventă manifestare (90-95% dintre pacienți) și de cele mai multe ori reprezintă prima manifestare a bolii. Apare preponderent în zonele declive, dar poate să fie întâlnită și pe brațe și trunchi. La aproape un sfert dintre pacienți, leziunile pot conflua și produce leziuni ulcero-necrotice sau asociază ischemie periferică. Fenomenul Raynaud este și el frecvent descris. În jur de 70% dintre pacienți au afectare articulară, mai frecvent artralgii, semnificativ mai rar artrită, uneori și mialgii[145]. Circa 30% dintre pacienți pot dezvolta în timp afectare glomerulară de tip membrano-proliferativ, ce se poate complica prin dezvoltarea insuficienței renale. În cursul evoluției bolii, pacienții prezintă frecvent semne de neuropatie periferică senzorială. Alte manifestări mult mai rare, dar care pot întuneca prognosticul, sunt afectarea digestivă, cardiacă sau pulmonară de tip alveolită hemoragică ori fibroză interstițială etc. Modificările hepatice consecutiv infecției cu VHC variază de la ușoare la severe.

Investigații paraclinice

Marca paraclinică constă în identificarea crioglobulinelor în ser. Este considerată înalt sugestivă confirmarea persistenței pozitivității la interval de 12 săptămâni. Recoltarea și procesarea trebuie însă să urmeze anumite reguli, pentru a nu avea rezultate fals negative. Astfel, se recoltează și se transportă în eprubete preîncălzite, se centrifughează la 37 °C și ulterior serul se păstrează 2-7 zile (în medie 72 de ore) în frigider, la 4°C. Nivelul crioprecipitatului nu corelează cu activitatea bolii. Asociază pozitivitatea factorului reumatoid (FR), uneori în titru mare, a proteinei M (gamaglobulina omogenă structural, componenta M) și scăderea fracțiunii C4 a complementului seric. La acestea se asociază modificările tipice asociate infecției virale.

Diagnosticul pozitiv și criteriile de clasificare

Diagnosticul pozitiv este sugerat de asocierea manifestărilor clinice sugestive (vezi tabloul clinic), cu identificarea crioglobulinelor în ser, asociată cu FR pozitiv și hipocomplementemie. Biopsia tisulară poate fi și ea utilă pentru diagnostic.

Au fost elaborate și ulterior validate[148,149] criteriile de clasificare pentru vasculita crioglobulinemică (Tabelul 17).

Criteriile sunt îndeplinite dacă cel puțin două din cele trei componente (întrebări, clinic, paraclinic) sunt pozitive.

TABELUL 17. Criteriile de clasificare pentru vasculita crioglobulinemică (adaptat după de Vita S et al. *Ann Rheum Dis* 2011[148,149])

Pacientul trebuie să aibă pozitivitate a crioglobulinelor serice la cel puțin două determinări efectuate la distanță ≥12 săptămâni	
1. Întrebări pentru pacient (răspuns pozitiv la cel puțin două din trei) • Ați avut vreodată unul sau mai multe episoade de erupție cutanată cu puncte mici roșii în special la membrele inferioare? • Ați avut vreodată erupție cutanată la membrele inferioare cu puncte mici roșii și care au lăsat urme maronii după vindecare? • V-a spus vreodată un doctor că aveți hepatită virală?	
2. Clinic – cel puțin trei din următoarele patru (la momentul examinării sau în trecut)	
a. Simptome constituționale	Fatigabilitate Subfebră (37-37,9 °C) mai mult de 10 zile consecutive, fără o altă cauză aparentă Febră >38 °C Fibromialgie
b. Afectare articulară	Artralgii Artrite
c. Afectare vasculară	Purpură Ulcere cutanate Vasculită necrozantă Sindrom de hipervâscozitate Fenomen Raynaud
d. Afectare neurologică	Neuropatie periferică Afectare de nervi cranieni Afectare vasculitică a sistemului nervos central
3. Paraclinic – prezența a cel puțin două din următoarele trei: • Nivel seric scăzut al C4 • FR pozitiv • Pozitivitatea proteinei M (gamaglobulina omogenă structural, componenta M)	

Diagnosticul diferențial

Se face cu alte vasculite primare și secundare, dar și cu diverse infecții, inclusiv cu endocardita bacteriană sau alte boli mediate imun.

Tratament

Fiind o vasculită cu etiologie probabilă, eradicarea infecției cu VHC, inclusiv cu noile antivirale directe, este foarte importantă. Totuși, manifestările vasculitice necesită și o abordare imunomodulatoare, ajustată după gradul de severitate. În cazurile severe (afectare renală importantă, neurologică, pulmonară), este necesară uneori asocierea imunosupresiei (corticoterapie, ciclofosfamidă, micofenolat mofetil sau rituximab) cu plasmafereză. Utilizarea rituximabului este susținută de dovezi din studiile clinice[150] care i-au probat eficacitatea, siguranța precum și utilitatea în scăderea dozei de cortizon. Este indicat mai ales în vasculita asociată infecției cu VHC, a cărui replicare nu o influențează, dar necesită precauții în cazul infecției cu VHB, în care poate favoriza replicarea virală.

Evoluție. Prognostic. Complicații

Este una din vasculitele cu prognostic destul de bun, dar care poate fi întunecat de dezvoltarea afectării renale severe, cu insuficiență renală, și de riscul mai mare de limfoproliferare. Spre deosebire de pacienții VHC pozitivi, dar fără crioglobulinemie, riscul de ciroză și carcinom hepatocelular pare mai mic. Evaluarea unei cohorte de pacienți[151] pe o durată de 15 ani a identificat o mortalitate de 70%, corelată în special cu vârsta peste 65 de ani, afectarea renală, digestivă și pulmonară.

DE REȚINUT

- Vasculitele sistemice reprezintă un grup de afecțiuni rare.
- Sunt caracterizate de inflamația peretelui vascular.
- Etiopatogenia lor este încă incomplet elucidată.
- Se clasifică în funcție de diametrul vasului (vasculite de vas mare, mediu și mic).
- Sindromul inflamator este în general bine reprezentat.
- Histologia cu identificarea infiltratului inflamator la nivelul vasului susține diagnosticul.
- Fără intervenție terapeutică rapidă și agresivă, prognosticul este rezervat.
- Tratamentul constă de cele mai multe ori (nu și în vasculitele secundare unor infecții) din asocierea de corticoterapie în doză mare și imunosupresoare, frecvent ciclofosfamidă.

Bibliografie

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):82.
3. Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, Watts R, et al., Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology* (Oxford). 2020;59(9):2316-2324.
4. Opriș-Belinski D. Vasculitele sistemice, cap. 7, pp. 259-270, În Esențialul în reumatologie, sub red. Ionescu R, ed.a 3-a, 2022. ISBN 978-973-162-214-9
5. Yates M, Watts RA, Bajema IJ, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Diseases.* 2016;75(9):1583-94.
6. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(8):1088-1105.
7. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79:19-30.
8. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemicvasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 ;37(2):187-92
9. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, et al. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84:269.
10. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al. Riskfactors for visualloss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 53:293.
11. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, et al. Risk f actors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48:250.
12. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C, et al. Evaluating the incidence of arteritic ischemic optic neuropathy and other causes of vision loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2016; 123:1999.
13. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88:227.
14. Fernandes Serôdio J, Trindade M, Favas C, et al. Extra-cranial involvement in Giant Cell Arteritis [Internet]. Giant-Cell Arteritis. IntechOpen; 2022.
15. Lensen KD, Voskuyl AE, Comans EF, et al. Extracranial giant cell arteritis: a narrative review. *Neth J Med.* 2016;74:182–92.
16. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-arterystenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:3522.
17. Muratore F, Crescentini F, Spaggiari L, et al. Aortic dilatation in patients with large vessel vasculitis: A longitudinal case control study using PET/CT. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 48:1074.
18. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Revisiting the concept of the disease. *Rheumatology.* 2017; 56(4):506-515
19. Kermani TA, Matteson EL, Hunder GG, et al. Symptomatic low erextremity vasculitis in giant cell arteritis: A case series. *J Rheumatol.* 2009; 36(10):2277-2283
20. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, et al. Predictors of dissection in aortic aneurysms from giant cell arteritis. *J Clin Rheum.* 2016;22:184–7.
21. Robson JC, Kiran A, Maskell J, et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):129-35.
22. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Hunder GG. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:509-521.
23. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, et al. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum.* 2004;51(2):264-8.
24. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloy JA, Lopez-Diaz MJ, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(2):61-68.
25. Koster MJ, Warrington KJ. Giant cell arteritis: pathogenic mechanisms and new potential therapeutic targets. *BMC Rheumatol.* 2017;1:2.
26. Stamatis P, Turesson C, Michailidou D, et al. Pathogenesis of giant cell arteritis with focus on cellular populations. *Frontiers in Medicine.* 2022;9:1058600.

27. Carmona FD, Mackie SL, Martin JE, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2015;96:565–580.
28. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med.* 1995 1;123(3):192-4.
29. Stojanovic M, Barac A, Petkovic A, et al. Large-vessel giant cell arteritis following COVID-19-what can HLA typing reveal? *Diagnostics (Basel).* 2023;13(3):484.
30. Oda R, Inagaki T, Ishikane M, et al. Case of adult large vessel vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;82:e25.
31. Aryal B, Kadakia N, Baniya A, et al. Overlapping symptoms of COVID-19 and giant cell arteritis: the need for a higher degree of suspicion for diagnostic differentiation. *Cureus.* 2022;14:e25660.
32. Mehta P, Sattui SE, Van DerGeest KS, et al. Giant cell arteritis and COVID-19: similarities and discriminators. A systematic literaturere view. *J. Rheumathol.* 2021;48:1053–1059.
33. Calamia KT, Hunder GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1414–1
34. Poudel P, Swe T, Wiilliams M, Bonilla E. Fever as the sole presentation of giant cell arteritis: a near miss. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019;7:2324709619850222.
35. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):636-643.
36. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, et al. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84:269.
37. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C, et al. Evaluating the incidence of arteritic ischemic optic neuropathy and other causes of vision loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2016; 123:1999.
38. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al. Risk factors for visualloss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 53:293.
39. Liozon E, Dalmay F, Lalloue F, et al. Risk factors for permanent visualloss in biopsy-proven giant cell arteritis: a study of 339 patients. *J Rheumatol.* 2016;43:1393–1399
40. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology* (Oxford). 2015;54:463–470
41. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1122–1128
42. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al, for DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR ClassificationCriteria for Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 ;74(12):1881-1889.
43. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2001;45:1.
44. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:866–871.
45. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, et al. Acute phase response reactants and the risk of developing relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective follow up study. *Arthritis Rheum.* 2005;53:33–38.
46. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, et al. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:44.
47. Aschwanden M, Imfeld S, Staub D, et al. The ultrasound compression sign to diagnose temporal giant cell arteritis shows an excellent interobserver agreement. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33:S.
48. Aschwanden M, Daikeler T, Kesten F, et al. Temporal artery compression sign—a novel ultrasound finding for the diagnosis of giant cell arteritis. *Ultraschall Med.* 2013;34:47–50.
49. Putman MS, Gribbons KB, Ponte C, et al. Clinicopathologic associations in a large international cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;74:1013–8.
50. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79:19-30.
51. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1594–1597
52. Broder MS, Sarsour K, Chang E, et al., Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):246-52.
53. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1309.

54. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001; 134:106.
55. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19:495.
56. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2021;73(8):1349-1365.
57. Pazzola G, Padovano I, Boiardi L, et al. Tocilizumab in glucocorticoid-naive large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1 Suppl 75):S59–61.
58. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016; 387:1921.
59. https://cnas.ro/wp-content/uploads/2023/03/Binder1-2.pdf
60. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum.* 1995; 38:369.
61. Crowson CS, Matteson EL. Contemporary prevalence estimates for giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, 2015. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):253-256.
62. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):633-9.
63. Camellino D, Cimmino MA. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(1):77-86.
64. Devauchelle-Pensec V. Has the time come for biotherapies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica? *Joint Bone Spine.* 2016;83(5):471–2.
65. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(10):578–92
66. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymy algia rheumatica: a prospective follow up study. *Arthritis Rheum.* 2008;41:1221–1226
67. Figus FA, Skoczyńska M, McConnell R, et al. Imaging in polymyalgia rheumatica: which technique to use? *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(4):883-888.
68. Possemato N, Salvarani C, Pipitone N. Imaging in polymyalgiarheumatica. *Reumatismo.* 2018;70(1):51-58.
69. Camellino D, Duftner C, Dejaco C. New insights into the role of imaging in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* (Oxford). 2021;60(3):1016-1033.
70. Dasgupta B, Cimmino MA , Kremers HM, et al. Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:484–92.
71. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74:1799-1807.
72. Partington R, Muller S, Mallen CD, et al. Mortality among patients with polymyalgia rheumatica: a retrospective cohortstudy. *Arthritis Care Res.* 2021;73(12):1853-1857.
73. Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New insights on the pathogenesis of Takayasu arteritis: revisiting the microbial theory. *Pathogens.* 2018;7(3):73.
74. Chen S, Luan H, Li L, et al. Relationship of HLA-B*51 and HLA-B*52 alleles and TNF-α-308A/G polymorphism with susceptibility toTakayasu arteritis: A meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:173–181.
75. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46:e179–e187.
76. Mirault T, Guillet H, Messas E. Immuneresponse in Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 2):e189–e196.
77. Serra R, Butrico L, Fugetto F, et al. Updates in pathophysiology, diagnosis and management of Takayasu arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016;35:210–225.
78. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 2):e197–e203.
79. Gudbrandsson B, Molberg O, Birgir M, et al. Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu arteritis by ethnic background: data from a large, population-based cohort resident in southern Norway. *Arthritis Care &Research.* 2017;69(2):278-285.
80. Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas M, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies.*Clin Exp Rheumatol.* 2015;33 (Suppl. 89): S11-S18.
81. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients. *Circulation.* 2017;136(12):1114–1122.

82. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *J Rheumatol.* 2012; 39(2):303-9.
83. Serra R, Butrico L, Fugetto F, et al. Updates in pathophysiology, diagnosis and management of Takayasu arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016; 35:210-25.
84. Park YB, Hong SK, Choi KJ, et al. Takayasu arteritis in Korea. *Heart Vessels Suppl.* 2002;7:55–9.
85. Ishikawa K, Maetani S. Long-termoutcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease: clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation.* 1994;90(4):1855–1860.
86. Vaideeswar P, Deshpande JR. Pathology of Takayasuarteritis: A briefreview. *Ann Pediatr Cardiol.* 2013;6(1):52-8.
87. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(12):1872-1880.
88. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1990;33(8):1129–34.
89. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res.* 2010;62(3):316–322.
90. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, et al. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmunity Reviews.* 2013;12(12):1143–9.
91. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Palm Ø. TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis; an observational, population-based time trend study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):99.
92. Novikov PI , Smitienko IO, Moiseev SV. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients withTakayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2013;32(12):1827–32.
93. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2427-2434.
94. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, et al. FrenchTakayasu network. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun.* 2019;96:35-39.
95. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004. 51(1):92-9.
96. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(1):33-46.
97. Colmegna I, Maldonado-Cocco JA. Polyarteritis nodosa revisited. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(4):288-96.
98. Elkan PN, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370(10):921–931.
99. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Simonetti JP, et al. Hepatitis B–associated vasculitis in Alaska Natives: viral genotype, clinicaland serologic outcome. *Liver Int.* 2007;27(5):627–632.
100. Saadoun D, Terrier B, Semoun O, et al. Hepatitis C virus–associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res.* 2011;63(3):427–435.
101. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the FrenchVasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):616–626.
102. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun.* 2001; 16(3):269-74.
103. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):564-70.
104. Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun.* 2014;48-49:84-9.
105. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1088-93.
106. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term follow up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):666–675.
107. de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 suppl 64):S110–S116.
108. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2 suppl 41):S71–S81.

109. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the FrenchVasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):616–626.
110. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Scorerevisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):19-27.
111. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L et al. American College of Rheumatology; American Society of Nephrology; European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):863-4.
112. Romero-Gomez C, Aguilar-Garcia JA, Garcia-de-Lucas MD, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S11–S18.
113. Rathmann J, Segelmark M, Englund M, et al. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study RMD Open 2023;9:e002949.
114. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Dis (Basel).* 2016;1(4):205-15.
115. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. *Presse Med.* 2013;42(pt 2):493–498.
116. Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondaryto transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(4):398–401.
117. Flossmann OBA, de Groot K, Hagen C, et al. European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488–494.
118. Schmidt J, Pulido JS, Matteson EL. Ocular manifestations of systemic disease: antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(6):489-95.
119. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis-incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(4):530-4.
120. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):146-9.
121. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1628–1636.
122. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340-349.
123. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 Suppl 124(2):221-231.
124. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270-81.
125. Cottin V, Bel E, Bottero P et al. Grouped'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P). Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):1-9.
126. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683–692.
127. Misra DP, Patro P, Sharma A. Drug-induced vasculitis. *Indian Journal of Rheumatology.* 2019;14(Suppl 1):p S3-S9..
128. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. The DCVAS Investigators, 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022;81:315-320.
129. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al.; DCVAS Investigators, 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321-326.
130. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):309-314.

131. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94.

132. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer associated vasculitis JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2024;83(1):30-47.

133. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383.

134. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020; 382(7):622-631.

135. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3):221-232.

136. https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/MUTARI/2056_2020_Rituximab_Mabthera.pdf

137. Flossmann OBA, de Groot K, Hagen C, et al. European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488–494.

138. Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, et al. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;(2 Suppl 41):S26-30.

139. Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch Schonlein purpura) – advances and knowledge gaps. *Front Pediatr.* 2019;7:257.

140. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(2):171-8.

141. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, et al. French Vasculitis Study Group. Characteristics and Management of IgAVasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1862-1870.

142. Dudley J, Smith G, Llewellyn-Edwards A, et al. Randomised placebo controlled trial to assess the role of early prednisolone on the development and progression of Henoch Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1457.

143. Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2009;94:132–137.

144. Donghi D, Schanz U, Sahrbacher U, et al. Life-threatening or organ-impairing Henoch-Schonlein purpura: plasmapheresis may save lives and limit organ damage. *Dermatology.* 2009;219(2):167-70.

145. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379:348.

146. Monti G, Saccardo F, Castelnovo L, et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origgio study. *Autoimmun Rev.* 2014;13:609–614.

147. Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(2):61–68.

148. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1183–1190.

149. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2209-13.

150. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):843-53.

151. Lauletta G, Russi S, Conteduca V, et al. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15-year prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(5):273–284.

PARTEA a 8-a

Patologia glandei tiroide

CAPITOLUL 62 **Distiroidiile** 1043

Mara Carsote

Hipertiroidismul – tireotoxicoza 1043

Hipotiroidismul 1050

Tiroiditele 1053

Cancerul tiroidian 1054

Capitolul 62
Distiroidiile

Mara Carsote

HIPERTIROIDISMUL – TIREOTOXICOZA[1-10]

Definiție

Tireotoxicoza reprezintă sindromul cauzat de excesul hormonilor tiroidieni circulanți care ajung la în diverse țesuturi, unde acționează la nivel de receptor. Hipertiroidismul reprezintă o parte a cazurilor de tireotoxicoză în care excesul hormonilor tiroidieni provine din hiperfuncția glandei tiroide [activitatea glandei tiroide este reflectată de captarea iodului radioactiv (radioiodocaptare), tiroida având nevoie de iod pentru buna funcționare, inclusiv pentru sinteza hormonilor tiroidieni].

Etiopatogenie

Sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni este controlată de tireotropină sau hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) de la nivelul hipofizar, care, la rândul său, este controlat de hormonul de eliberare a tireotropinei (TRH), de la nivel hipotalamic. Hormonii tiroidieni inhibă TSH la nivel hipofizar și TRH la nivel hipotalamic prin feedback negativ (Fig. 1).

Tireotoxicoza (↗T4 și/sau ↗T3) include următoarele forme[1-10]:

1. Forme cu sinteza și secreția în exces a hormonilor tiroidieni (hipertiroidism, adică radioiodocaptare crescută), reprezentate de (cele mai frecvente forme fiind 1A-1,2,3):
   - 1A. Forme cu TSH suprimat:
     1. Boala Graves-Basedow.
     2. Gușa polinodulară toxică (sau gușa polinodulară hipertiroidizată).
     3. Adenomul (sau nodulul) toxic (Plummer).
     4. Aport excesiv de iod (fenomenul „Basedow indus de iod“) – de exemplu, administrarea de amiodaronă sau agenți radiologici de contrast iodați.
   - 1B. Forme cu TSH normal sau crescut: adenomul hipofizar secretant de TSH (tireotropinom).
2. Forme fără supraproducția de hormoni tiroidieni (non-hipertiroidism, toate formele fiind însoțite, de asemenea, de TSH suprimat, dar de radioiodocaptare scăzută/blocată), în care excesul hormonilor tiroidieni circulanți este realizat prin:
   - 2A. Ruperea foliculilor tiroidieni și eliberarea hormonilor tiroidieni (deja sintetizați anterior):
     1. Tiroidita subacută.
     2. Tiroidita acută.
     3. Tiroidita nedureroasă (*painless*).
   - 2B. Administrarea excesivă de hormoni tiroidieni (tireotoxicoză iatrogenă sau *factitia*).
   - 2C. Aportul exogen de iod organic (după administrarea de iod există o primă etapă tranzitorie, de 10-14 zile, în care sunt inhibate captarea iodului și eliberarea hormonilor tiroidieni, fenomen numit „efectul Wolff-Chaikoff“; după această etapă, dacă persistă expunerea la un aport exogen de iod, cum li se întâmplă acelora care folosesc amiodarona sau cărora

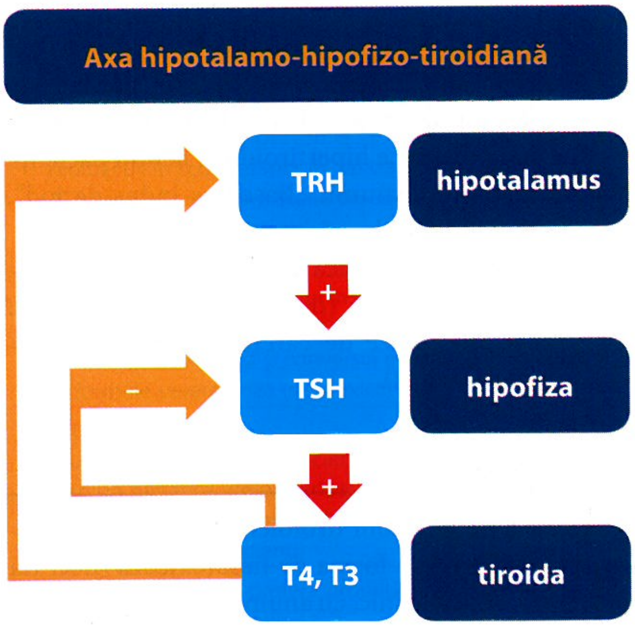


FIGURA 1. Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană
TSH, tireotropina, *thyroid stimulating hormone*; TRH, *thyrotropine releasing hormone*; hormonii tiroidieni: T4, tiroxina; T3, triiodotironina.

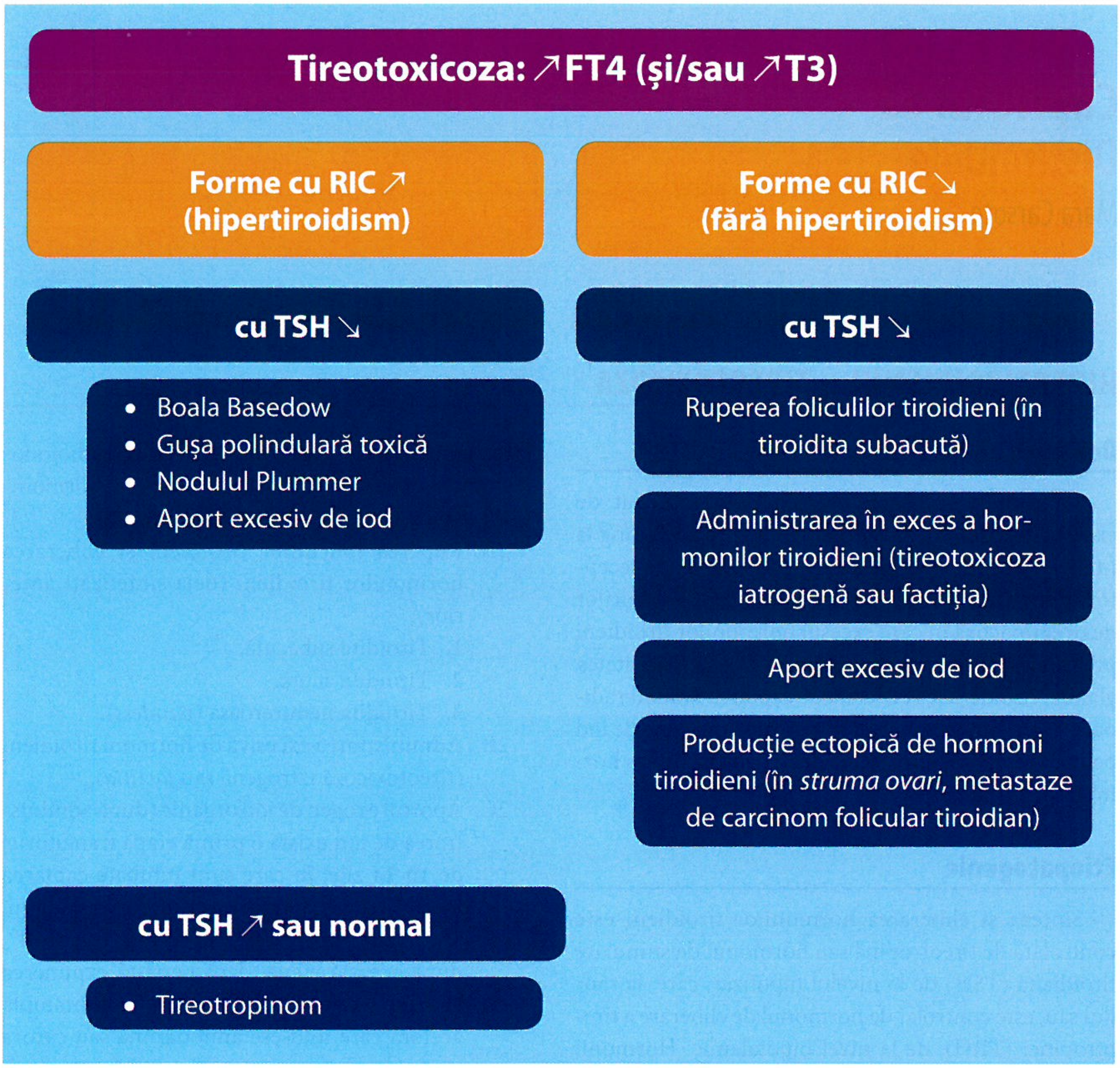

Tireotoxicoza: ↗FT4 (și/sau ↗T3)
Forme cu RIC ↗ (hipertiroidism)
Forme cu RIC ↘ (fără hipertiroidism)
cu TSH ↘
• Boala Basedow
• Gușa polindulară toxică
• Nodulul Plummer
• Aport excesiv de iod
cu TSH ↘
Ruperea foliculilor tiroidieni (în tiroidita subacută)
Administrarea în exces a hormonilor tiroidieni (tireotoxicoza iatrogenă sau factiția)
Aport excesiv de iod
Producție ectopică de hormoni tiroidieni (în *struma ovari*, metastaze de carcinom folicular tiroidian)
cu TSH ↗ sau normal
• Tireotropinom

FIGURA 2. Forme etiopatogenice de tireotoxicoză. RIC, radioiodocaptare.

li se administrează necontrolat tablete cu iodură de potasiu, o cantitate prea mare de iod va induce hipertiroidism la unii pacienți, fenomen denumit „Basedow indus de iod“, punctul 4 de la categoria 1A de mai sus).

2D. Producția ectopică (non-tiroidiană) de hormoni tiroidieni (de exemplu, *struma ovari* sau metastaze de carcinom folicular tiroidian) (Fig. 2).

Tabloul clinic

Excesul de hormoni tiroidieni se manifestă similar, independent de forma de tireotoxicoză (deci nu pot fi diferențiate clinic, cu anumite excepții ce reprezintă elemente specifice, precum tireotropinomul, care asociază elementele clinice ale unei mase tumorale hipofizare, sau boala Basedow în formele care asociază complicații oculare) (Tabelul 1).

TABELUL 1. Manifestările clinice ale tireotoxicozei (pot fi evidente sau fruste, singulare sau multiple)

1.	Scădere ponderală cu apetit alimentar păstrat sau crescut
2.	Intoleranță la căldură
3.	Tahicardie sinusală, fibrilație atrială (mai frecventă la vârstnici)
4.	Hipertensiune arterială sistolică
5.	Agravarea bolii cardiace ischemice preexistente sau a insuficienței cardiace; formele severe se pot complica cu insuficiență cardiacă disdinamică, refractară la digitalice (afectarea cardiacă severă din tireotoxicoză se numește cardiotireoză)
6.	Tremorul extremităților
7.	Astenie fizică cu miopatie proximală
8.	Reflex ahilian viu
9.	Tegumente fine, calde, umede
10.	Hiperdefecație (nu diaree)
11.	Labilitate emoțională, insomnie

Investigații paraclinice

1. *Analizele de laborator* din sânge cuprind dozările hormonale specifice, care se pot realiza în orice moment al zilei (variațiile circadiene sunt irelevante). Dozarea TSH este testul de screening (TSH suprimat înseamnă <0,1 µUI/ml). TSH este cel mai sensibil test. TSH este crescut sau „inadecvat normal" în tireotropinom. T4 liberă (*free*) plasmatică este uzual crescută (este de preferat de dozat în loc de T4 totală sau T3 totală). 5% din pacienții cu tireotoxicoză au FT4 normală, dar T3 crescută (T3-tireotoxicoză). Tireotoxicoza subclinică înseamnă TSH suprimat cu FT4 și T3 normale.

   De asemenea, se adaugă dozarea anticorpilor antitiroidieni (detalii în secțiunile dedicate bolii Basedow și tiroiditei autoimune).
2. *Ecografia tiroidiană* reliefează dimensiunile crescute glandulare (gușa), aspectul hipoecogen (boala Basedow), nodulii (unic sau multipli). Examinarea Doppler vascular arată hipervascularizație în hipertiroidism sau circulație redusă, în tiroiditele distructive.
3. *Scintigrama tiroidiană* cu iod radioactiv I^{123} (alternativ cu Tc^{99m} pertechnetat pentru cei cu contraindicații la iod sau când cea cu iod este indisponibilă) arată captarea global crescută (boala Basedow), zone cu captare diferită la nivelul nodulilor (gușa polinodulară) sau un nodul cald, unic și restul glandei necaptante (adenomul Plummer).
4. *Radioiodocaptarea* (de efectuat în cazuri selectate) este asociată cu scintigrama cu I^{123}. Ambele sunt contraindicate în sarcină. Radioiodocaptarea diferențiază formele menționate mai sus (se folosesc valorile la două ore).
5. Alte investigații:
   - *Tomografia computerizată* (fără substanță de contrast iodată dacă se suspicionează hipertiroidie sau este planificată realizarea unei scintigrame cu I^{123}/radioiodocaptare) sau rezonanță magnetică orbitară pentru oftalmopatia Graves.
   - *Markeri ai inflamației* (în tiroidita subacută sau acută).
   - *Glicemia* (tireotoxicoza cauzează hiperglicemie).
   - *Transaminazele* (tireotoxicoza poate cauza citoliză hepatică).
   - *Profilul lipidic* (în tiretoxicoză scad colesterolul și trigliceridele).
   - *Evaluarea cardiacă* (de exemplu, electrocardiogramă) și *oftalmologică* (pentru boala Basedow-Graves).

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de tireotoxicoză se stabilește prin dozarea TSH și a hormonilor tiroidieni.

Diagnosticul diferențial al tireotoxicozei se face:

A. Între formele de tireotoxicoză, pe baza:
   - valorii TSH → exclude tireotropinomul dacă TSH e crescut;
   - radioiodocaptării → forme cu radioiodocaptare crescută sau scăzută (Fig. 2);
   - aspectului ecografic → hipoecogen sugestiv pentru tiroidită sau noduli pentru gușa polinodulară etc.;
   - afectării oculare în boala Basedow-Graves complicată cu oftalmopatie Graves.

B. Între tireotoxicoză și alte boli, de exemplu, tulburările anxioase, bolile consumptive (tuberculoză, cancere), diabetul zaharat dezechilibrat, feocromocitomul. La un pacient cu afectările cardiace menționate, mai ales cu răspuns sub nivelul optim la medicația standard, trebuie verificată funcția tiroidiană.

Tratament

1. Regim igieno-dietetic: nutriție corespunzătoare, odihnă (tireotoxicoza este o stare hipermetabolică), evitarea fumatului.

TABELUL 2. Antitiroidienele de sinteză

Aspecte legate de utilizarea medicației de tip ATS
Clase: 1. Derivați de tiouree (propiltiouracil 50 mg/tb) 2. Derivați de imidazol (carbimazol 5 mg/tb, metimazol – de elecție **tiamazol** 5 sau 10 sau 20 mg/tb)
Administrare: 1. Doza inițială de atac (mare, uzual tiamazol 20-40 mg/zi) → reducere progresivă (săptămâni) în funcție de normalizarea hormonilor tiroidieni 2. Doza de întreținere (mică, de exemplu 5-10 mg/zi) → minimă eficientă pentru un profil hormonal normal (se menține până la tiroidectomie sau administrarea de iod radioactiv în scop terapeutic ori dacă se decide sistarea ATS când se consideră boala Basedow în remisiune) Medicația se menține uzual 1-2 ani (foarte rar, decenii).
Mecanismul de acțiune: 1. Inhibă organificarea iodului în tiroidă → deci inhibă sinteza hormonilor tiroidieni (T4, T3) 2. Propiltiouracil inhibă și conversia periferică T4 → T3 (util în formele severe/criza tireotoxică)
Reacții adverse: • Erupții alergice (5% din pacienți) • Citoliza hepatică (de urmărit transaminazele) • Agranulocitoză (de urmărit hemograma) – rară, dar severă (0,5% din pacienți)
Precauții în sarcină: se preferă propiltiouracil (s-au descris efecte teratogene la metimazol) Alte precauții: alergia la o clasă de ATS indică administrarea celeilalte clase; alergia la ambele clase poate indica necesitatea corticoterapiei și grăbirea aplicării terapiei radicale, dacă s-a obținut echilibrarea funcției tiroidiene

TABELUL 3. Terapiile radicale în hipertiroidism

Tiroidectomia (uzual totală; cea subtotală sau lobectomia se poate practica în adenomul Plummer)	Tratamentul cu iod radioactiv (I^{131}, NU I^{123}, utilizat doar pentru diagnostic)
Se practică numai după obținerea unei funcții tiroidiene normale prin ATS	
Se optează pentru ea/el în următoarele situații:	
• Gușă voluminoasă/efecte compresive	Glanda mică/medie + lipsa afectării oculare active în boala Basedow + vârsta >21 de ani
• Recidiva hipertiroidiei	Contraindicații ale tiroidectomiei
• Suspiciune de tumoră malignă (cancer tiroidian)	Pacienți tarați, vârstnici cu comorbidități sau contraindicații ale tiroidectomiei
• Oftalmopatie Graves severă/evolutivă	
• Alergie/intoleranța la ATS	
• Dorința de sarcină în următoarele luni	
• Pacienți ce refuză terapia cu iod radioactiv	
Complicații post-procedură:	
• Hipotiroidism • Hipoparatiroidism/hipocalcemie • Lezarea/pareza nervilor laringei recurenți/corzilor vocale • Hematoame locale/alte colecții lichidiene Excepțional: sindromul Claude-Bernard-Horner	Hipotiroidism (doza de I^{131} se calculează în funcție de volumul tiroidiei)

2. Medicația specifică cu antitiroidiene de sinteză (ATS), pentru formele de tireotoxicoză cu hiperfuncție (hipertiroidism); este medicația de primă intenție (Tabelul 2).
3. Medicația din sfera cardiovasculară (se pot folosi beta-blocante cardioselective, dar propranololul are un beneficiu endocrin suplimentar prin inhibarea conversiei periferice T4→T3) pentru aritmii, insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică.
4. Sedative.
5. Terapia radicală este tiroidectomia sau radioiodoterapia (în oricare variante, trebuie mai întâi ca pacientul să fie echilibrat privind funcția tiroidiană prin terapia medicamentoasă) (Tabelul 3).
6. Formele de tireotoxicoză fără hipertiroidism, precum tireotoxicoza din tiroidita subacută sau iatrogenă, nu sunt tratate cu ATS. Se adaugă medicație adjuvantă în funcție de cauză (de exemplu, antiinflamatoare în tiroidita subacută etc.), medicația din sfera cardiovasculară și sedative (în funcție de caz). Tireotoxicoza se remite spontan în câteva săptămâni.

Aspectele esențiale privind cele mai frecvente forme de hipertiroidism sunt incluse în Tabelele 4, 5, 6.

* **Criza tireotoxică („furtuna tiroidiană")** are următoarele caracteristici:

- Este o formă acută de tireotoxicoză cu potențial letal (dar există și forme mai puțin zgomotoase, de exemplu manifestate doar cu reacție febrilă de cauză neprecizată post-tiroidectomie la pacientul care nu a fost pregătit adecvat preoperator sau după radioiodoterapie).
- Se poate asocia cu circumstanțe de tip infecții acute, diabet zaharat dezechilibrat, infarct miocardic acut.
- Caracteristicile clinice sunt marcate de elementele de hipermetabolism + răspuns adrenergic exacerbat: febră (38-41°C), hiperpirexia fiind cel mai util element clinic (diagnosticul crizei tireotoxice este clinic), transpirații, tahicardie, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă, greață, vărsături, diaree, icter (decesul poate surveni prin șoc sau insuficiență cardiacă).
- Nivelul seric de T4 și T3 totale nu este mai mare decât în formele de tireotoxicoză fără criză tireotoxică.
- Alte mecanisme patogenice: numărul situsurilor de legare adrenergice este mărit, ceea ce crește sensibilitatea la catecolaminele circulante. TBG (*thyroid-binding globulin*) este scăzută, ceea ce crește nivelurile de FT4 și FT3.

Terapie

1. Obiective: echilibrare hidrică, volemică și cardiovasculară, reducerea nivelurilor de FT4, FT3, sedare, corecția triggerelor și a complicațiilor.
2. Principii: terapie multidisciplinară, promptă.
3. Medicamente:
    - ATS: propiltiouracil (800 mg, apoi 200 mg la 6 ore).
    - Beta-blocante: propanolol i.v. sau atenolol, metoprolol.
    - Ser fiziologic sau glucoză 5% (2 l/zi).

TABELUL 4. Boala Basedow-Graves (gușa toxică difuză)

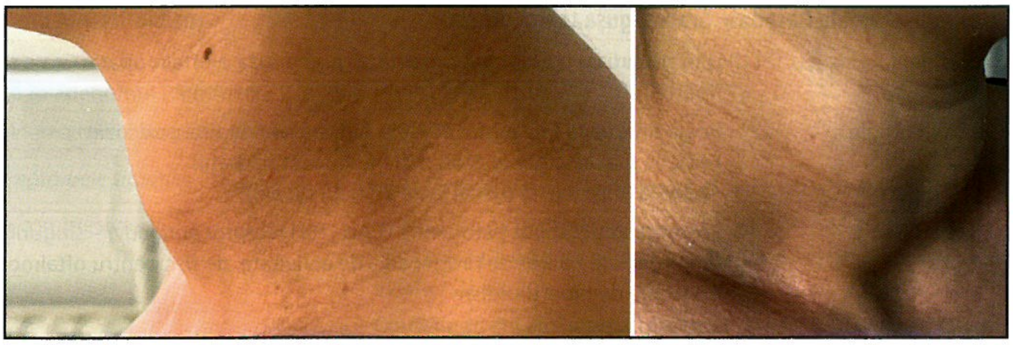
Definiție	Hipertiroidism autoimun ce asociază gușă difuză ± oftalmopatie Graves ± mixedem pretibial (foarte rar)	
Epidemiologie	Boală tiroidiană frecventă (50-80% din cauzele de tireotoxicoză) Femeile mai afectate (4-5 ori mai mult decât bărbații) Apare la orice vârstă (uzual între 20 și 40 de ani)	
Etiopatogenie	Prezența anticorpilor patogenici TRAb (TSH *receptor antibody*) – singurii anticorpi cu rol stimulator din organism (factor de prognostic, de activitate, de risc pentru oftalmopatia Graves) care sunt responsabili de hipertiroidism	
Clinic	1. Tireotoxicoză	
	2. Oftalmopatie Graves (afectează 1 din 4 pacienți cu boala Basedow-Graves) forme de severitate diferită (doar 5% sunt foarte severe)	
Investigații	1. Confirmarea tireotoxicozei: TSH ↘ + FT4 ↗, T3 ↗	
	2. TRAb pozitiv	
	3. Ecografia tiroidiană relevă gușă difuză, hipoecogenă 4. Examinarea Doppler vascular arată circulație ↗	
	5. Scintigrama tiroidiană cu I^{123}: gușă difuză, omogenă + radioiodocaptare ↗ (nu este necesară uzual)	
	6. Exoftalmometria: măsoară protruzia globilor oculari (exoftalmometrul Hertel)	
	7. CT sau IRM (sau ecografia) de orbită: apreciază hipertrofia musculaturii extrinseci, compresiunea nervului optic (care apare numai în formele severe)	
Diagnosticul pozitiv	Gușă + hipertirodism + oftalmopatie (1/4 din cauzuri) + TRAb pozitiv, radioiodocaptare ↗	
Diagnosticul diferențial al oftalmopatiei Graves	Forme unilaterale: • tumori orbitare • tromboza de sinus cavernos • anevrism dezvoltat la nivel orbitar • boli infiltrative	Forme bilaterale (uzual sunt forme ușoare/moderate de exoftalmie): • obezitate severă • sindromul Cushing • ciroză • uremie • BPOC • constituțional
Tratament	1. Al hipertiroidismului (vezi mai sus) Se pot folosi două regimuri de ATS: A. Titrarea dozei (de la doza de atac se scade la doza de întreținere) B. „Block and replace" (se introduce metimazol până la eutiroidism + se adaugă levotiroxină pentru a evita hipotiroidismul)	2. Al oftalmopatiei Graves A. Evită lumina puternică, fumul, praful B. „Lacrimi artificiale" C. Corticoterapie orală sau puls-terapie (de preferat; de exemplu, metiprednisolon) D. Pentru formele severe (selectiv): D1. Radioterapie orbitară (rol antiinflamator) D2. Decompresiune orbitară, chirurgia strabismului D3. Blefarorafie pentru lagoftalmia severă
Complicații și evoluție	Tireotoxicoza (netratată): • insuficiență cardiacă • criza tireotoxică* • cașexie • scăderea masei osoase/risc de fractură osteporotică	Oftalmopatia Graves se poate asocia cu: • diplopie, strabism • ulcer cornean (în caz de lagoftalmie) • cecitate (din cauza afectării nervului optic)

- Hemisuccinat de hidrocortizon (100 mg intravenos la 6 ore).
- Se mai poate administra iod (de exemplu, lugol) la o oră de la inițierea ATS, carbonat de litiu (simultan cu ATS), fenobarbital (crește clearance-ul hormonilor tiroidieni), digitalice.
- Măsuri anti-piretice (de exemplu, împachetări reci sau clorpromazin).

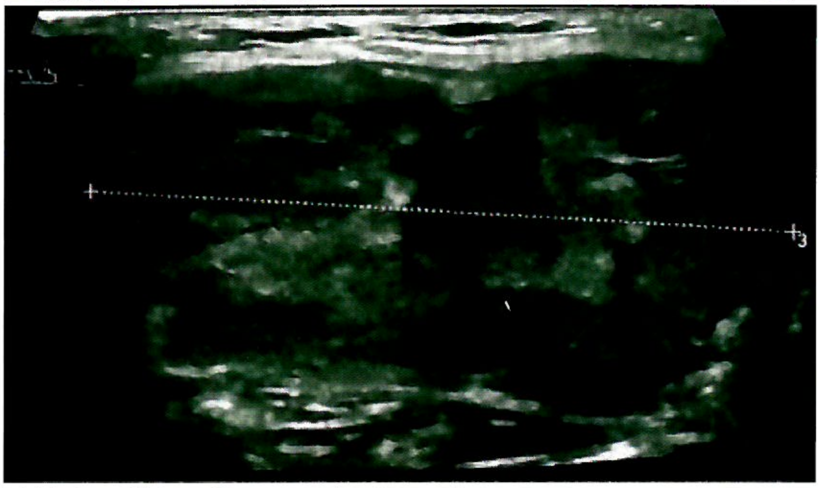
  N.B. Se evită aspirina pentru că stimulează eliberarea hormonilor tiroidieni de pe proteinele circulante, ceea ce face să crească fracția liberă T4 și T3.
- Măsuri de epurare (de exemplu, dializă etc.).

Alte observații: aceeași abordare terapeutică se poate aplica la pacientul la care, deși nu are criză tireotoxică, se dorește corecția rapidă a excesului de hormoni circulanți, de exemplu, atunci când tireotoxicoza se asociază cu un eveniment coronarian acut.

A. Aspectul gușii (profil și semiprofil)

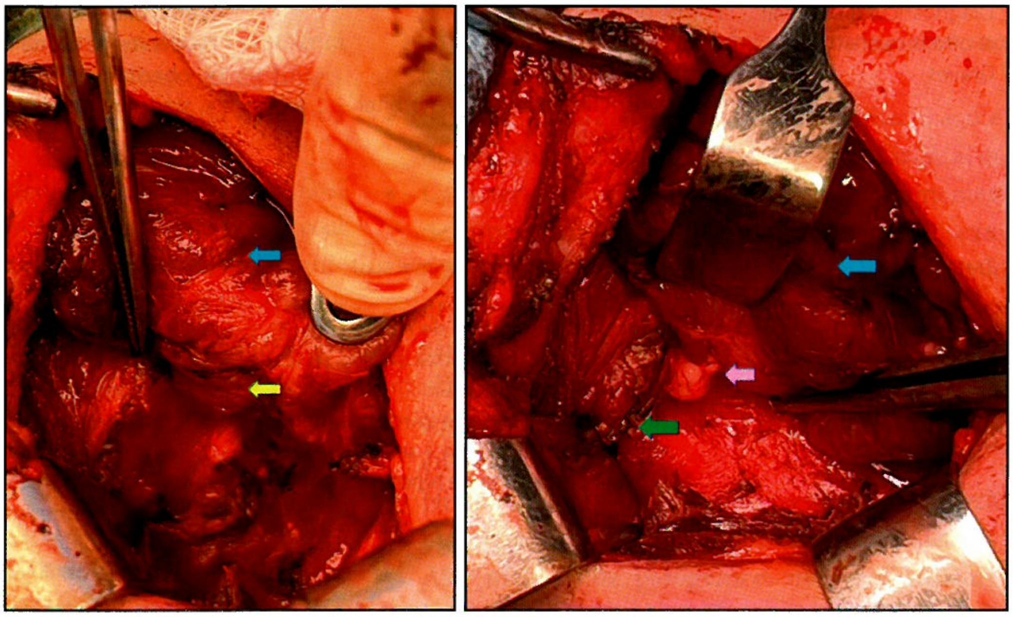


B. Aspect ultrasonografic tiroidian: hipoecogen, neomogen, cu tendință la nodularizare (secțiune longitudinală prin lobul tiroidian drept)



C. Aspecte intraoperatorii (tiroidectomie totală). *Săgeata albastră*: lobul drept tiroidian; *săgeata galbenă*: nervul laringian recurent drept.

(*Săgeata albastră*: lobul tiroidian drept; *săgeata roz*: paratiroida superioară dreaptă, *săgeata verde*: pediculul tiroidian superior drept legat)



D. Piesa de rezecție postoperatorie (*săgeata mov*: lobul tiroidian drept; *săgeata neagră*: lobul tiroidian stâng)

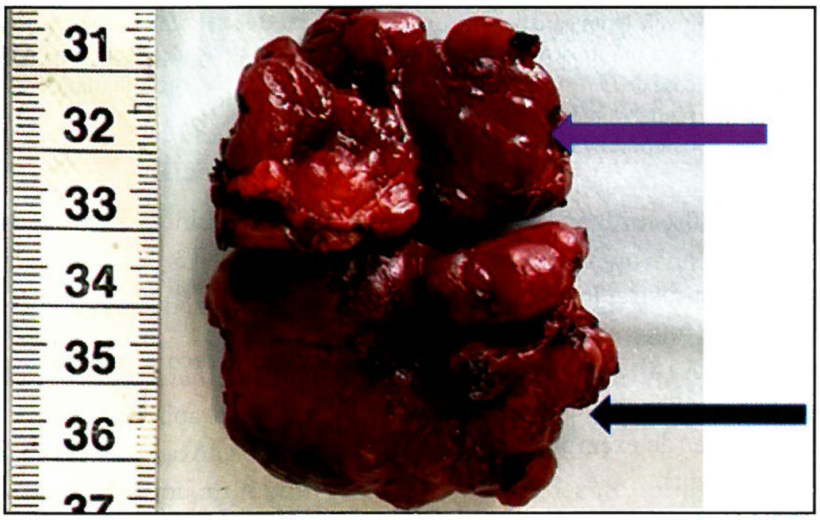


FIGURA 3 (A, B, C, D). Pacientă cu boală Basedow-Graves. (Colecția Conf. Dr. Col. Claudiu-Eduard Nistor, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila" București)

TABELUL 5. Gușa polinodulară toxică (hipertiroidizată)

Definiție	Formă de hipertiroidism/tireotoxicoză care apare frecvent la pacienții cu guși polinodulare cu evoluție îndelungată, mai ales vârstnici și care provin din zonele endemice cu deficit de iod
Etiopatogenie	Gușă veche cu multipli noduli, din care unii devin autonomi funcțional (deci produc exces de hormoni tiroidieni independent de TSH) Uneori expunerea incidentală la aportul exogen de iod (de exemplu, substanță de contrast iodată, amiodaronă, expectorante, suplimente ce conțin iod) acționează ca trigger pentru declanșarea hipertiroidiei.
Tabloul clinic	Tireotoxicoză + gușă neomogenă, polinodulară, de diverse dimensiuni (care precede hipertiroidia cu câțiva ani)
Investigații paraclinice	1. Confirmarea tireotoxicozei: TSH↘ + FT4↗, T3↗ 2. Ecografia tiroidiană relevă gușă difuză, hipoecogenă, neomogenă, noduli solizi sau transformați chistic 3. Scintigrama tiroidiană cu I^{123}: gușă difuză, neomogenă, cu zone hipercaptante (noduli „calzi" sau autonomi) și zone hipocaptante (nu este necesară uzual)
Tratament	1. Al hipertiroidismului (vezi mai sus) – ATS 2. Terapie radicală (după ce s-a normalizat funcția tiroidiană prin ATS): tiroidectomie (pentru guși voluminoase, retrosternale, cu fenomene compresive, suspiciune de cancer) sau radioiodoterapie cu I^{131} (pentru guși mici/medii fără fenomene compresive, vârstnici sau persoane cu risc mare chirurgical ± anestezic)

TABELUL 6. Nodulul (adenomul) toxic autonom Plummer

Definiție	Formă de hipertiroidism/tireotoxicoză care apare din cauza unui adenom tiroidian unic cu secreție autonomă de hormoni tiroidieni
Etiopatogenie	Adenomul este autonom funcțional (deci produce exces de hormoni tiroidieni independent de TSH) Uzual, etiologia este o mutație activatoare la nivelul receptorului tiroidian de TSH Majoritatea sunt adenoame foliculare benigne (99% din cazuri)
Tabloul clinic	Tireotoxicoză + nodul tiroidian unic
Investigații paraclinice	1. Confirmarea tireotoxicozei: TSH↘ + FT4↗, T3↗ 2. Ecografia tiroidiană relevă nodul solid, hipervascularizat, frecvent >3 cm 3. Scintigrama tiroidiană cu I^{123}: nodul unic hipercaptant (noduli „calzi" sau autonomi) + restul glandei este non-captantă pentru că este responsivă la TSH supresat
Tratament	1. Al hipertiroidismului (vezi mai sus) – ATS 2. Terapie radicală (după ce s-a normalizat funcția tiroidiană prin ATS): tiroidectomie sau radioiodoterapie cu I^{131}

TABELUL 7. Forme particulare de tireotoxicoză

1. Paralizia periodică tireotoxică	• Atac acut de paralizie flască + hipokaliemie (din cauza trecerii potasiului intracelular) • Predispoziție particulară: bărbați (Asia) • Paralizia apare uzual spontan și poate fi prevenită prin suplimentarea cu potasiu + beta-blocante • Se asociază tratamentul tireotoxicozei
2. Cardiotireoza	• Apare mai frecvent la >60 de ani, dar jumătate din pacienți nu au o boală cardiacă preexistentă • Tabloul clinic este dominat de afectarea cardiacă (fibrilație atrială neresponsivă la digoxină sau insuficiență cardiacă de tip *high-output*)
3. Tireotoxicoza apatică	• Apare la pacienții vârstnici • Scădere ponderală + gușă mică + fibrilație atrială cu ritm lent + depresie

DE REȚINUT

- Tireotoxicoza reprezintă excesul de hormoni tiroidieni circulanți.
- Hipertiroidismul: formele de tireotoxicoză în care excesul hormonal provine din hiperfuncția tiroidiană.
- Cele mai frecvente forme de hipertiroidism sunt: boala Basedow-Graves, gușa polinodulară toxică, nodulul toxic Plummer.
- Antitiroidienele de sinteză (ATS) se administrează în formele cu hipertiroidism.
- TRAb = anticorp patogenic (activator tiroidian) și factor de prognostic în boala Basedow-Graves.
- Oftalmopatia Graves afectează un sfert din pacienții cu boală Basedow.
- Terapia radicală (tiroidectomia sau radioiodoterapia cu iod I^{131}) se aplică dupa echilibrarea funcției tiroidiene cu ATS.

HIPOTIROIDISMUL[1-10]

Definiție

Hipotiroidismul reprezintă sindromul cauzat de deficitul hormonilor tiroidieni circulanți care ajung în diverse țesuturi sau de reducerea acțiunii tisulare a acestor hormoni. Mixedemul este o formă severă de hipotiroidism (asociat cu infiltrarea țesuturilor cu glicozaminoglicani).

Date epidemiologice

Afectează mai frecvent femeile, mai ales în deceniile 5-6 de viață (prevalența crește odată cu vârsta); există și forme neonatale (hipotiroidism congenital)[1-10].

Etiopatogenie

1. Insuficiența tiroidiană primară de a produce și a elibera hormoni tiroidieni (majoritatea cazurilor).
2. Insuficiența tiroidiană secundară (hipofizară) sau terțiară (hipotalamică) de a stimula tiroida.
3. Rezistența periferică la acțiunea hormonilor tiroidieni (este asigurată cantitatea de hormoni circulanți proveniți din tiroidă, însă există rezistență la nivel tisular privind acțiunea acestora) (Fig. 4).

Clasificarea bolii

1. În funcție de patogenie:
   - Hipotiroidism primar (cauza este la nivelul tiroidei) – cu TSH ↗
   - Hipotiroidism secundar (cauza este la nivelul hipofizei) – cu TSH normal sau ↘
   - Sindromul de rezistență la hormonii tiroidieni la nivel hipofizar sau generalizat (doar cel generalizat este acompaniat de hipotiroidism, se produc hormoni tiroidieni, dar țesuturile periferice nu sunt responsive adecvat) (Fig. 4).
2. În funcție de momentul apariției:
   - Adult
   - Juvenil
   - Congenital
3. În funcție de severitate:
   - Subclinic (diagnosticat doar pe baza dozărilor hormonale) – afectează 3-8% din populație
   - Clinic manifest, cu simptome/semne de hipotiroidism (dar nu cu infiltrare tisulară)
   - Mixedem (cu infiltrare tisulară cu glicozaminoglicani)
   - Comă mixedematoasă (Fig. 5).
4. În funcție de cauze: dobândit și congenital (Tabelul 8).

Tabloul clinic (Tabelul 9)

Investigații paraclinice

1. Dozările hormonale arată ↘ FT4 (sau a T4 totale) + ↘ T3 (frecvent, nu întotdeauna) la care se adaugă dozarea TSH. TSH este cel mai sensibil marker de

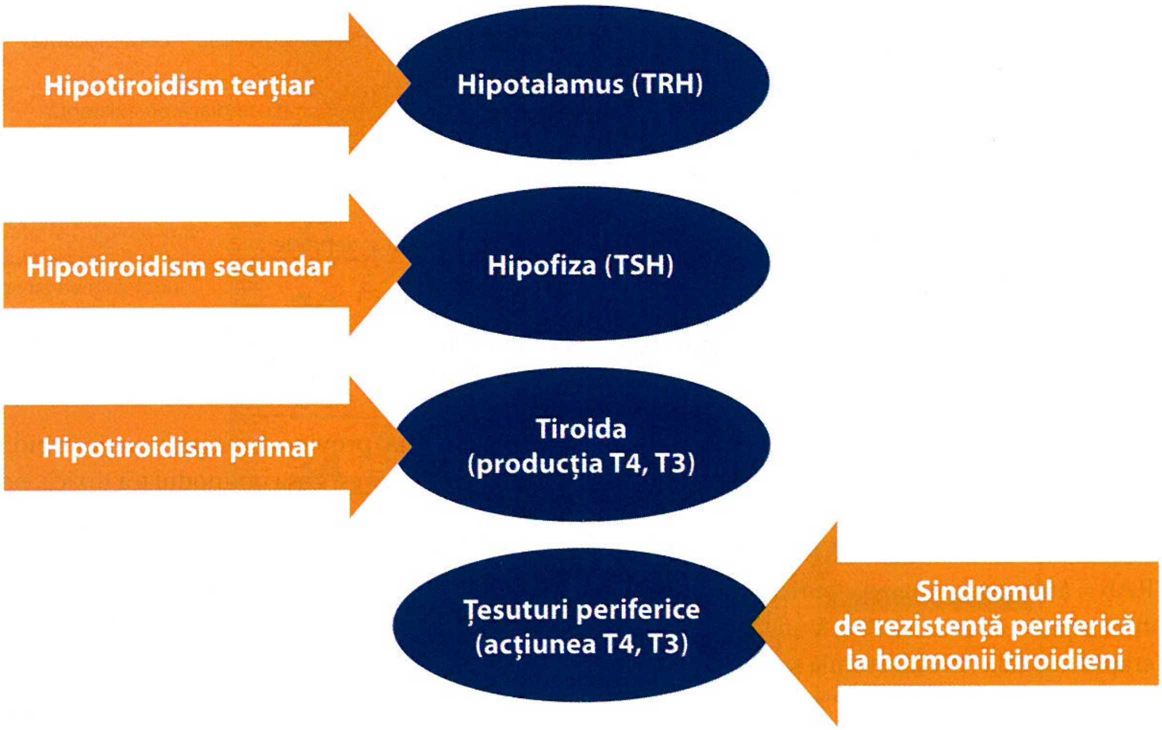

Hipotiroidism terțiar
Hipotalamus (TRH)
Hipotiroidism secundar
Hipofiza (TSH)
Hipotiroidism primar
Tiroida (producția T4, T3)
Țesuturi periferice (acțiunea T4, T3)
Sindromul de rezistență periferică la hormonii tiroidieni

FIGURA 4. Formele etiopatogenice de hipotiroidism (în funcție de sediul leziunii primare)

TABELUL 8. Cauze de hipotiroidism/mixedem

Cauza	Hipotiroidism primar (95%)	Hipotiroidism secundar (5%)
Dobândit	Tiroidita cronică autoimună Hashimoto Iatrogen • post-tiroidectomie • post-radioiodoterapie (ablativă) • ATS • alte medicamente: litiu, sunitinib Deficitul de iod (cauzator de gușă endemică) Alte goitrogene (goitrină, tiocinat) Boli infiltrative (amiloidoză, hemocromatoză, sarcoidoză)	Tumori hipofizare Boli infiltrative ale regiunii hipotalamo-hipofizare Iatrogen (iradiere, hipofizectomie) Traumatisme
Congenital	Defecte la nivelul transportului și utilizării iodului pentru sinteza de hormoni tiroidieni sau defecte enzimatice tiroidiene (dishormonogeneze) Agenezia/disgenezia tiroidiană	Defecte ale sintezei TSH

TABELUL 9. Tabloul clinic în hipotiroidism

Simptome	Semne
Astenie Intoleranță la frig Păr friabil Dificultăți de concentrare, de memorare Constipație Creștere ponderală cu apetit alimentar redus Tulburări ale ciclului menstrual	Facies infiltrat Tegumente uscate, reci, aspre Țesuturi infiltrate (în formele severe pleurezie, pericardită) Edeme palpebrale, gambiere (care nu lasă godeu) Bradicardie, cardiomegalie Bradipsihie Parestezii

disfuncție tiroidiană, cu valori diferite în hipotiroidismul primar (↗ TSH >5 µUI/ml) și în cel secundar, în care este scăzut (TSH <0,5 µUI/ml) sau inadecvat normal (între 0,5 și 5 µUI/ml).

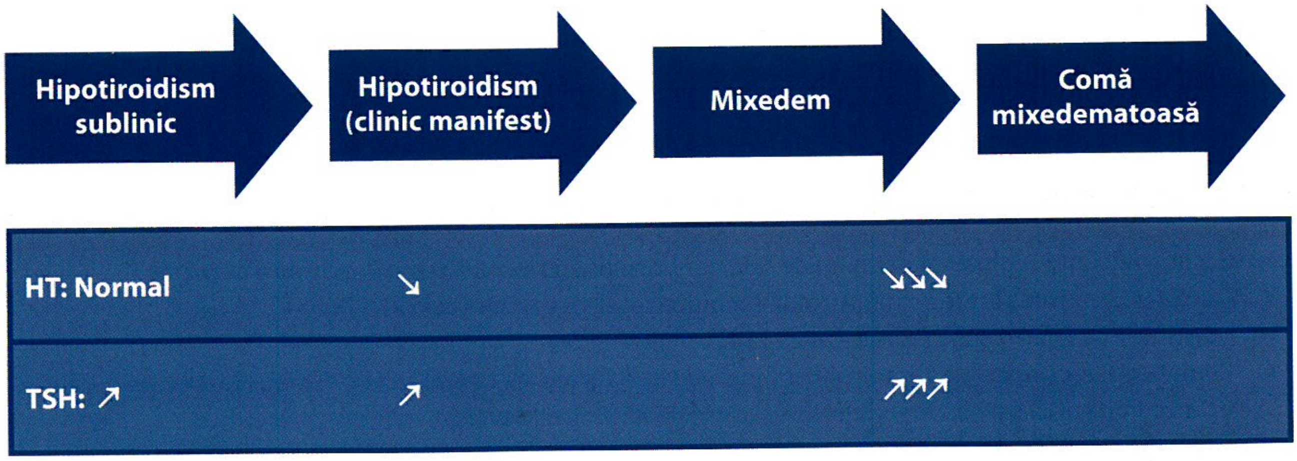
2. Anticorpii antitiroidieni nu susțin diagnosticul de hipotiroidism, ci indică una dintre cauze (tiroidita Hashimoto).
3. Alte analize de laborator pot arăta:

- Colesterolul ↗, trigliceridele ↗
- Anemie:
  - normocromă, normocitară (prin scăderea sintezei de hemoglobină);
  - feriprivă (prin scăderea absorbției intestinale a fierului);
  - macrocitară (prin asociere de boli autoimune, inclusiv anemia Biermer);
- Sodiul ↘ (prin scăderea ratei de filtrare glomerulară) – hiponatremie de diluție

4. Electrocardiograma (complexe QRS hipovoltate).
5. Investigații imagistice care să ateste poliserozita.

Diagnosticul pozitiv

Suspiciunea clinică (sau fără suspiciune clinică, prin aplicarea unui program/test de screening privind hipotiroidismul, de exemplu, la naștere, la gravide sau în zonele endemice) se confirmă prin FT4 scăzută. TSH indică dacă este hipotiroidism primar sau secundar (forma patogenică). Dozarea TSH este metoda de elecție pentru diagnosticul pozitiv, având sensibilitatea maximă (pentru hipotiroidismul secundar nu este suficient să fie dozat doar TSH, este necesar și FT4).



Hipotiroidism sublinic	Hipotiroidism (clinic manifest)	Mixedem	Comă mixedematoasă
HT: Normal	↘	↘↘↘	
TSH: ↗	↗	↗↗↗	

FIGURA 5. Forme de hipotiroidism în funcție de severitate (TSH este crescut în formele de hipotiroidism primar). HT, hormoni tiroidieni

Diagnosticul diferențial

Se face cu:

- Insuficiența renală
- Sindromul nefrotic
- Bolile generale cu edeme.

Complicații

- Complicații cronice:
  - Cardiovasculare: evoluția leziunilor aterosclerotice, hipertensiune arterială diastolică, revărsate pleuro-pericardice.
  - Psihoză (demența mixedematoasă).
  - La copii: nanism, cretinism.
- Complicație acută: coma mixedematoasă (uzual apare la vârstnicii netratați corespunzător sau neglijați terapeutic, la care se poate adăuga un factor precipitant, de exemplu infecție, infarct miocardic acut, hemoragii intestinale etc.). Mortalitatea este de 80%. Prognosticul depinde de recunoașterea promptă, cu inițierea terapiei intravenoase (inclusiv cu T4), asociată cu folosirea ventilației mecanice și controlul comorbidităților.

Tratament

1. Obiectiv: corecția deficitului de hormoni tiroidieni (cu evitarea complicațiilor cardiace de tip ischemie).
2. Principii:
   - Substituția se face cu levotiroxină (T4) la pacienții cu TSH >10µUI/ml sau cei cu hipotiroidsm central (doza medie de levotiroxină 100-150 µg/zi). T4 se convertește periferic la T3, dar se administrează doar T4. T4 este produsul care se administrează și la adulți, copii, gravide.
   - Decizia de a trata hipotiroidismul subclinic (TSH între 4,5 și 10 µg/zi) este individuală, în funcție de comorbiditățile cardiace (prudență), dorința de sarcină la femei (se tratează) sau dacă anticorpii antitiroidieni de tip ATPO sunt pozitivi (doza medie de levotiroxină 25-75 µg/zi).
   - La vârstnici sau cardiaci se inițiază terapia cu doze progresiv crescânde, pornind de la cele mai mici; la copil, dozele de start sunt mari (mai mari decât pentru adult, 8-10 µg/kg corp *versus* 1,7 µg/kg corp).
   - Dacă se suspectează insuficiența corticosuprarenală, substituția cu glucocorticoid (de exemplu, prednison) se inițiază înaintea celei tiroidiene.
   - Administrarea hormonilor tiroideni se face dimineața, pe stomacul gol, cu 30 de minute înainte de micul dejun, o dată pe zi (timpul de înjumătățire al T4 este de 7 zile).
3. Medicație:
   - Preparate: uzual se utilizează levotiroxină (LT4) și foarte rar se folosește amestecul de T3 și T4 (Novothyral).
   - Doze: inițial se folosesc doze mici – 25 µg (pentru cardiaci se începe cu 12,5 µg/zi) → doza se poate mări la 1-2 săptămâni cu 12,5-25 µg/zi).
   - Monitorizarea administrării de LT4 se face clinic, prin dozarea FT4 și a TSH periodic, mai precis inițial la 4-8 săptămâni, apoi la 6-12 luni (după ce se ating valorile-țintă ale TSH, FT4).

N.B. Pentru hipotiroidismul secundar se monitorizează FT4, nu TSH.

Tratamentul comei mixedematoase include următoarele:

1. Obiective: corecția rapidă a deficitului de T4 și T3, a hipoventilației, a hipotermiei și a triggerelor.
2. Principiu: inițierea terapiei cât mai rapid (de la suspiciune).
3. Medicație:
   - Tiroxină intravenos (300-500 µg); alternativ se poate administra T3 (ambele se pot administra și pe sonda nazo-gastrică).
   - Hidrocortizon hemisuccinat (50-100 mg la 8 ore).
   - Ventilație mecanică.
   - Corecția hipotermiei (pasiv).
   - Administrare de lichide, precum clorură de sodiu sau glucoză intravenos.
   - Terapia specifică pentru factorul precipitant.

DE REȚINUT

- Hipotiroidismul reprezintă deficitul de hormoni tiroidieni sau rezistența la acțiunea acestora.
- Cele mai frecvente forme de hipotiroidism: hipotiroidism primar (cu TSH ↗).
- Substituția se face uzual cu levotiroxină (T4).
- Complicațiile cronice ale hipotiroidismului netratat includ elemente cardiovasculare, precum evoluția leziunilor aterosclerotice, hipertensiunea arterială diastolică, revărsate pleuro-pericardice.

TIROIDITELE

Definiție

Tiroiditele reprezintă boli inflamatorii tiroidiene cauzate de mecanisme diferite (autoimune, agenți patogeni etc.) cu evoluție acută (ore/zile, cauzată de infecții bacteriene sau fungice), subacută (zile/săptămâni, cauzată de infecții virale sau apărută post-partum) ori cronică (luni/ani, cauzată de mecanisme autoimune, precum tiroidita cronică autoimună Hashimoto sau tiroidita Riedl)[11-20].

Clasificarea tiroiditelor ține de mecanism/forma de evoluție, așa cum s-a precizat mai sus.

Principalele caracteristici ale tiroidelor sunt sintetizate în Tabelele 10-14.

TABELUL 10. Tiroidita acută

Prevalență	Foarte rară
Etiologie	Microbiană: coci (rareori fungi)
Tabloul clinic	Durere cervicală anterioară + semne de inflamație locală Tendința la abcedare spontană Semne generale de inflamație (febră)/tablou septic
Investigații	VSH ↗ Leucocitoză
Tratament	Antibiotice Drenaj chirurgical

TABELUL 11. Tiroidita subacută (de Quervain, granulomatoasă)

Date epidemiologice	Mai frecventă la femei Este posibil să apară după o infecție intercurentă de căi respiratorii superioare
Etiologie	Virală (v. urlian, adenovirusuri, Coxsackie, coronavirus)
Tabloul clinic	Local: tiroida mărită în volum, sensibilă spontan și la palpare Durerea locală poate să varieze, să iradieze retroauricular, să se asocieze cu disfagie Tireotoxicoză tranzitorie General: febră, frison
Investigații	VSH ↗ (100 mm/o oră) – se folosește la monitorizare TSH ↘ sau normal, T3,T4 ↗ sau la limita superioară a normalului Radioiodocaptare ↘ (blocată) Ecografia tiroidiană: hipoecogenă
Diagnosticul pozitiv	Aspect clinic sugestiv + VSH ↗ + tireotoxicoză cu radioiodocaptare ↘
Diagnosticul diferențial	Alte forme de tireotoxicoză, cancer tiroidian
Tratament	Antiinflamator (tireotoxicoza nu se tratează cu ATS) • nesteroidian: de exemplu, aspirină, indometacină, 6-10 săptămâni (monitorizarea VSH) • alternativ: corticoterapie (prednison 30-40mg/zi, 10 zile, cu reducere progresivă) • Tireotoxicoza: beta-blocante, sedative
Evoluție	Autolimitată 10%: recidivă (în acest caz se inițiază direct corticoterapie) 10% din cazuri suferă hipotiroidism permanent (prin distrucția definitivă a foliculilor tiroidieni)

TABELUL 12. Tiroidita post-partum (nedureroasă, *painless*)

Mecanism	Autoimun (debut post-partum în primul an după naștere sau avort)
Debut	Subacut
Tabloul clinic	Local: tiroidă mărită în volum, nedureroasă Tireotoxicoză tranzitorie, urmată de hipotiroidism General: febră, frison
Investigații	TSH ↘ sau normal, T3,T4 ↗ RIC ↘ (blocată) Anticorpi antitiroidieni ușor crescuți Ecografia tiroidiană: hipoecogenă
Diagnosticul pozitiv	Gușă nedureroasă + debut post-partum + tireotoxicoză cu RIC ↘
Diagnosticul diferențial	Alte forme de tireotoxicoză, guși de alte cauze
Tratament	Simptomatic (propranolol sau alte beta-blocante, sedative) (tireotoxicoza nu se tratează cu ATS, tiroidectomie, radioiodoterapie)
Evoluție	Poate duce la hipotiroidism permanent sau tranzitoriu (care se remite)

TABELUL 13. Tiroidita cronică limfocitară (autoimună) Hashimoto

Epidemiologie	Cea mai frecventă formă de tiroidită Cea mai frecventă cauză de gușă sub 18 ani (copii și adolescenți) Cea mai frecventă cauză de hipotiroidism la adult (în zonele non-endemice) Afectează 3-5% din populația generală (mai ales între 30 și 50 de ani) Femeile sunt mai afectate decât bărbații (de 4-8 ori)
Mecanism	Autoimun (se poate asocia și cu alte boli autoimune = sindromul poliglandular autoimun)
Tabloul clinic	Local: gușă omogenă Hipotiroidism subclinic sau clinic (dar funcția tiroidiană poate fi normală) Rareori: tireotoxicoză tranzitorie
Investigații	Anticorpi antitiroidieni crescuți (anti-tireoperoxidază, anti-tiroglubulină) TSH are tendința de a ↗ (evoluția spre hipotiroidism) Ecografia tiroidiană: hipoecogenă
Diagnosticul pozitiv	Suspiciune clinică + anticorpi ↗ (patognomonic: infiltratul limfoplasmocitar la examenul citologic sau histologic, care nu este necesar uzual)
Diagnosticul diferențial	Guși de alte cauze
Tratament	Dacă există hipotiroidism: LT4
Evoluție	Monitorizarea periodică a funcției tiroidiene

TABELUL 14. Tiroidita Riedel (lemnoasă, fibroasă)

Epidemiologie	Extrem de rară
Mecanism	Necunoscut Probabil autoimun (90% din pacienți sunt pozitivi pentru anticorpii antitiroidieni) Recent se consideră ca făcând parte din patologia legată de excesul imunoglobulinelor G4
Tabloul clinic	Local: gușă cu evoluție rapidă, cu fenomene compresive Fibroza extinsă local la trahee, paratiroide, nervii laringei recurenți, esofag, mușchii cervicali General: unii pacienți prezintă fibroză extra-tiroidiană (retroperitoneal, mediastinal etc.) Hipotiroidism (o treime din pacienți)
Investigații	Anticorpi antitiroidieni crescuți (anti-tireoperoxidază) TSH are tendința de a ↗ (hipotiroidism primar)
Diagnostic diferențial	Cancerul tiroidian
Tratament	Corticoterapie în doze mari de la debut Eventual: tamoxifen, azatioprină, metotrexat, rituximab Tiroidectomia: nu este de primă intenție, dar se utilizează de urgență pentru traheostomie (+ aduce confirmarea prin examenul histopatologic și imunohistochimic, care evidențiază un conținut crescut de celule plasmocitare IgG4 pozitive)

DE REȚINUT

- Tiroidita acută are etiologie bacteriană.
- Tiroidita subacută are etiologie virală.
- Tiroidita cronică autoimună Hashimoto este cauzată de anticorpii antitiroidieni (anti-tireoperoxidază și anti-tireoglobulină); poate asocia hipotiroidism, care se tratează cu substituție atunci când este confirmat.

CANCERUL TIROIDIAN

Date epidemiologice

Cancerul tiroidian reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă endocrină (1% din totalul cancerelor, respectiv 90% din totalul neoplasmelor endocrine). Există mai multe forme, iar cel de tip diferențiat este majoritar (90% din totalul malignităților tiroidiene)[21-31]. Detecția precoce (plecând de la ecografia tiroidiană) a dus recent la creșterea ratei generale de supraviețuire.

Clasificarea bolii

Este redată în Tabelul 15.

În cadrul acestora, prevalența este: cancerul papilar – 70-80%, cancerul folicular – 10-15% (ambele

TABELUL 15. Tipurile de cancere tiroidiene

1. Tumori tiroidiene primare epiteliale	Tumori cu celule foliculare	Benigne: adenomul folicular	Maligne: • Carcinoame diferențiate – carcinomul papilar – carcinomul folicular • Carcinomul slab diferențiat • Carcinomul nediferențiat/anaplazic
	Tumori cu celule parafoliculare C		Maligne: carcinomul medular tiroidian
	Tumori cu celule foliculare și parafoliculare		Carcinoame mixte medular folicular
2. Tumori primare tiroidiene non-epiteliale	Diverse origini celulare tiroidiene, altele decât celula foliculară și cea parafoliculară		Limfoame Sarcoame
3. Tumori tiroidiene secundare	Diverse origini extratiroidiene		Metastaze din cancere pulmonare, mamare, renale

fiind carcinoame tiroidiene diferențiate), urmate de carcinomul medular tiroidian (5%) și de carcinomul anaplazic (3%). Restul formelor sunt foarte rare.

Datele generale privind cele mai frecvente tipuri de cancere tiroidiene sunt prezentate mai (Tabelele 16-18).

TABELUL 16. Cancerul tiroidian diferențiat (papilar și folicular)

Date	Carcinomul papilar	Carcinomul folicular
Origine	Celula epitelială foliculară Celulele tumorale răspund la stimularea prin TSH și secretă tireoglobulină	
Date epidemiologice	Cea mai frecventă formă Femeile sunt mai frecvent afectate Cel mai des apare între 30 și 50 de ani	Constituie 10-15% din neoplasmele tiroidiene (zona non-endemică), respectiv 30-40% (zona endemică privind deficitul de iod) Cel mai des apare între 40 și 45 de ani
Tipul de cancer	Bine diferențiat Diseminare intraglandulară și limfatică (rareori metastaze la distanță) Evoluție lentă Dependent de TSH	Bine diferențiat Mai agresiv decât carcinomul papilar Diseminare hematogenă Evoluție lentă Dependent de TSH
Profilul de captare a iodului (radioiodoactiv la scintigramă)	Nodul hipocaptant (un nodul „rece" nu exclude malignitatea) Captează iodul, deci se poate folosi radioiodoterapia post-tiroidectomie	Captează iodul, deci se poate folosi radioiodoterapia post-tiroidectomie
Tabloul clinic și citologic	Nodul tiroidian unic sau multiplu Aspecte sugestive citologice la puncția tiroidiană cu ac fin	Nodul tiroidian unic sau multiplu Examenul citologic provenit de la examinarea de tip puncție cu ac fin nu distinge între adenom și carcinomul folicular (doar examenul histologic este de certitudine)
Aspectul ecografic	Nodul unic sau cu afectare bilobară sau multifocală Microcalcificări Uneori: zone de hemoragie, ramolire	Nodul unic sau multiplu
Etiopatogenie	Expunerea la radiații ionizante (de exemplu, accidentul de la Cernobîl) Mutații ale genelor *BRAF, RAS*	Mutații ale genelor *RAS*
Anatomia patologică	Tireocite așezate papiliform Mici sfere de calcificări laminare (corpii *psammoma*), patognomonice	Păstrează structura foliculilor tiroidieni
Tratament 1. Obiective	Rezecția tumorii Prevenția și terapia recidivelor/metastazelor Corecția hipotiroidismului post-tiroidectomie	
2. Metode	Tiroidectomia (tipul de rezecție se decide în funcție de parametrii clinici, paraclinici, vârstă etc.) Radioiodoterapia ablativă post-tiroidectomie (30-100 mCi, se aplică numai postoperator) Medicamentos: terapia supresivă cu levotiroxină (TSH-țintă de menținut <0,1 µUI/ml la pacienții cu risc mare, între 0,1 și 0,5 µUI/ml la cei cu risc intermediar, între 0,5 și 2 µUI/ml la cei cu risc mic)	
Markerul tumoral	Tireoglobulina serică (servește ca factor de tumoral prognostic NUMAI după tiroidectomie, nu și preoperator) Utilă pentru monitorizarea pe termen lung	
Evoluție	Foarte lentă	Lentă
Mortalitate	5% la 15 ani	8% la 10 ani

TABELUL 17. Cancerul tiroidian anaplazic și slab diferențiat

Origine	Celula epitelială foliculară
Date epidemiologice	Cea mai rară formă (3% din cancerele tiroidiene) Apare la persoanele de peste 60 de ani Poate fi forma finală de evoluție a carcinomului diferențiat
Etiopatogenie	Pierderea genei supresoare a tumorii *p53*
Tabloul clinic	Tumoră mare, cu creștere rapidă, invazie locală și la distanță Fenomene de compresiune locală
Tratament	Tiroidectomia cu viză radicală nu se poate efectua uzual (se practică doar pentru reducerea volumului, decompresiune traheală și pentru obținerea de material bioptic)
Evoluție	Rapidă Recidivă post-operatorie rapidă Tumora este radio-iodo-rezistentă Se pot folosi: radioterapia externă sau anumite chimioterapice (inhibitori de BRAF-kinază)
Prognostic	Formă foarte agresivă Prognostic rezervat (supraviețuire 20% la 1 an) Poate fi forma finală de evoluție a carcinomului diferențiat

TABELUL 18. Cancerul medular tiroidian (CMT)

Origine	Tumoră neuroendocrină cu originea în celulele parafoliculare C
Date epidemiologice	Reprezintă 5% din cancere tiroidiene Forme: • 80% – sporadice (frecvent în decada 4-6 de viață) • 20% – familiale (formă izolată sau parte a unui sindrom de neoplazie endocrină multiplă 2A = CMT + feocromocitom + hiperparatiroidism primar sau 2B = CMT + feocromocitom + neurinoame mucoase multiple + ganglioneuromatoză intestinală) Formele genetice apar mai devreme în viață
Etiopatogenie	Transmitere autozomal dominantă pentru formele familiale (mutația genei *RET)*
Tabloul clinic	Nodul tiroidian dur Uneori apar: • fenomene compresive • adenopatii laterocervicale • sindroame paraneoplazice (de exemplu, sindrom Cushing) • hipertensiune arterială cauzată de prezența concomitentă a feocromocitomului • lichen, amiloidoză cutanată (în sindromul de neoplazie multiplă tipul 2A)
Markerii tumorali	Calcitonina serică (utilă la diagnostic, ca factor de prognostic) Alți markeri: antigenul carcinoembrionar, cromogranina A
Investigații paraclinice	Dozări de laborator: calcitonina (TSH nu are valoare, fiindcă este o formă independentă de TSH) Ecografia tiroidiană: nodulul + metastazele locale cervicale • CT/IRM: evaluează extensia bolii • Puncția cu ac fin tiroidiană: utilă pentru diagnostic • Este necesar screeningul elementelor din sindromul de neoplazie endocrină multiplă Este necesară testarea genetică RET → dacă este negativă, forma e sporadică; dacă este pozitivă (mutații germinale) trebuie testată și familia *N.B.* Pacienții cu forme sporadice de CMT pot avea rareori (1-5%) mutații somatice la nivelul aceleiași gene *RET*.
Examenul histologic	Aspecte eterogene Elemente de amiloid stromal (pentru care se folosește colorația roșu de Congo) + se poate efectua examenul imunohistochimic, care reliefează reacția pozitivă pentru calcitonină, cromogranina A, antigenul carcino-embrionar
Tratament	Tiroidectomie profilactică la purtătorii de mutații germinale *RET* Tiroidectomie totală cu disecție ganglionară în scop terapeutic Se reintervine chirurgical în caz de recidive, metastaze locale sau sistemice Este radioiodo-rezistent Chimioterapie: inhibitori de tirozin-kinază pentru formele agresive, inoperabile Hipotiroidismul post-tiroidectomie se subtituie cu levotiroxină (dar nu regim supresiv, deoarece tumora e independentă de TSH)
Evoluție	Locală și la distanță (metastazare limfatică și hematogenă, metastaze în ficat, plămân, os)
Prognostic	Forma sporadică este mai agresivă Evoluție lentă, dar prognosticul este rezervat (supraviețuire 20% la 1 an) Supraviețuirea la 10 ani – 75% (depinde de stadiul la diagnosticare, promptitudinea și succesul intervenției chirurgicale, mutațiile genei *RET* etc.)

DE REȚINUT

- Cancerul tiroidian este cel mai frecvent cancer endocrin.
- Cele mai frecvente forme sunt cele derivate din celula foliculară: papilar și folicular (bine diferențiate) sau din celula parafoliculară C (cancerul medular tiroidian).
- Cancerele bine diferențiate au un prognostic bun în general.
- Carcinomul medular tiroidian poate avea o variantă familială (mutația genei *RET*, izolat sau în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă).

Bibliografie

1. Gardener D, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinoloy. 10th ed. 2018. McGraw-Hill Companies. Chapt. 8:209-281.
2. Poiană C, Fica S. Endocrinologie pentru studenți. Editura Universitară „Carol Davila“, 2022. Cap. Tiroida: 60-92.
3. Poiană C, Fica S. Endocrinologie pentru studenți și rezidenți. Editura Universitară „Carol Davila“, 2015. Cap. Tiroida: 116-160.
4. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al; EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43-G67.
5. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-186.
6. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(3):273-85.
7. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: aconsensus document. *Thyroid.* 2021;31(2):156-182.
8. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: asystematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(13):1349-1359.
9. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):799-808.
10. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid.* 2018;28(7):830-841.
11. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid.* 2010;20(3):247-55.
12. Gvianishvili T, Kakauridze N, Gogiashvili L, et al. Correlation of thyroid autoimmunity with atherosclerosis evaluation in hashimoto's thyroiditis. *Georgian Med News.* 2021;(310):142-149.
13. Daramjav N, Takagi J, Iwayama H, et al. Autoimmune thyroiditis shifting from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease. *Medicina* (Kaunas). 2023;59(4):757.
14. Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells.* 2023;12(6):918.
15. Zhang J, Ding G, Li J, et al. Risk factors for subacute thyroiditis recurrence: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:783439.
16. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1027-1039.
17. Yuan J, Qi S, Zhang X, et al. Local symptoms of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1076793.
18. Czarnywojtek A, Pietrończyk K, Thompson LDR, et al. IgG4-related sclerosing thyroiditis (Riedel-Struma): a review of clinicopathological features and management. *Virchows Arch.* 2023;483(2):133-144.
19. Jin M, Kim B, Jang A, et al. Immunoglobulin G4-related thyroid disease: asingle-center experience and literature review. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(2):312-322.
20. Gupta AK, Kumar S. Utility of antibodies in the diagnoses of thyroid diseases: a review article. *Cureus.* 2022;14(11):e31233.
21. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid.* 2019;29(1):7-26.

22. Gordon AJ, Dublin JC, Patel E, et al. American Thyroid Association Guidelines and National Trends in Management of Papillary Thyroid Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;148(12):1156-1163.
23. Frisco NA, Gunn AH, Wang F, et al. Guideline adherence and practice patterns in the management of medullary thyroid cancer. *J Surg Res.* 2023;281:214-222.
24. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(7):533-539.
25. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021;31(7):1009-1019.
26. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021;31(3):337-386.
27. Hahn SY, Shin JH, Oh YL, Park KW. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma according to nodule size: application of the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and American Thyroid Associati on guidelines. *Acta Radiol.* 2021 ;62(4):474-482.
28. http://old.ms.ro/index.php?pag=181&pg=5 (acces liber 24 mai 2023)
29. Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease--a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014; 399(2):185-97.
30. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist.* 2013;18(10):1093-100.
31. Geurts JL, Strong EA, Wang TS, et al. Screening guidelines and recommendations for patients at high risk of developing endocrine cancers. *J Surg Oncol.* 2020;121(6):975-983.

PARTEA a 9-a

Patologia urologică

CAPITOLUL 63 **Patologia tumorală prostatică** 1061
Dan Mischianu
Hiperplazia prostatică benignă 1062
Cancerul de prostată 1067

Capitolul 63
Patologia tumorală prostatică

Dan Mischianu

Noțiuni de anatomia și fiziologia prostatei

Consider că este utilă reamintirea unor date și noțiuni privind anatomia și fiziologia acestui mic organ, prostata.

Care este așa-numitul „drum al spermei“? Spermatozoizii, formați în testicule, trec prin epididim și prin canalele deferente, ajungând la nivelul veziculelor seminale, secretante de lichid seminal, pentru ca mai apoi să se combine și cu lichidul prostatic, în final rezultând sperma. Deci: spermatozoizii + lichidul seminal + lichidul prostatic = sperma. În momentul orgasmului, sperma este expulzată sacadat la nivelul coliculului seminal (*veru montanum*).

Așadar, prostata este un „organ fibro-muscular alcătuit din glande exocrine tubulo-acinoase înconjurate de fibre musculare netede și țesut fibro-elastic“[1]. Are forma unei castane cu baza orientată cranial spre vezică, vârful îndreptat caudal spre diafragma urogenitală, cu o față anterioară, o față posterioară și două fețe infero-laterale[1]. Către vârsta de 20 de ani are greutatea de aproximativ 20 g. Se consideră că denumirea „prostată“ vine de la grecescul *prohistani*, ceea ce înseamnă „un organ așezat în fața altui organ“, adică înaintea vezicii urinare, termen introdus, pare-se, de celebrul asclepiad Herophilos din Calcedonia (aprox. 335-280 Î.Hr.), stabilit mai apoi la Alexandria, în Egipt[2]. „Am putea încerca să comparăm prostata, în ansamblul ei, cu un bloc în care armăturile de oțel sunt reprezentate de fibrele musculare și elastice, cimentul este stroma conjunctivă, iar încăperile sunt date de glandele prostatice, care comunică prin ductele excretorii și prin intermediul altor coridoare cu scara principală – în modelul nostru –, uretra prostatică. Rezultă că această clădire are trei materiale de construcție principale: glande, fibre musculare și fibre conjunctive“[3].

Tumora prostatică benignă (vezi subcapitolul următor), în speță hiperplazia benignă prostatică, va avea în componența sa aceste trei elemente, dar în proporții diferite. În situația în care predomină hiperplazia țesutului glandular, diagnosticul histopatologic va fi *adenom*, dacă cele trei elemente constitutive sunt în proporții egale ne aflăm în fața unui *adeno-fibro-miom*, iar dacă țesutul muscular este predominant, diagnosticul este *miom*.

De interes chirurgical este faptul că „dacă în primele decenii de viață prostata nu are o capsulă distinctă anatomic“, mai apoi, „odată cu înaintarea în vârstă se structurează în jurul prostatei o pseudocapsulă fibroasă, ca o structură menită să o protejeze de contactul compresiv cu țesuturile învecinate“[1], comparabilă, păstrând proporțiile, cu coaja citricelor (lămâi, mandarine, portocale, grepfrut) în raport cu pulpa respectivelor fructe. (*N.B.* De aici derivă și comparația, nu totdeauna reușită și binevenită, a dimensiunilor mărite ale respectivului organ!).

Un alt element deosebit de important și care trebuie reținut este așa-numita „anatomie zonală“ a prostatei, rod al cercetărilor din anii '70-'80 ai secolului trecut, ale lui John McNeal. Acesta a descris în structura prostatei o zonă periferică și o zonă centrală, ce reprezintă 90-95% din glandă. „Zona tranzițională din care se dezvoltă procesul de hiperplazie benignă reprezintă, alături de zonele fibro-musculară și glandulară periuretrală, doar 5-10%“[1] (Fig. 1).

Zona periferică reprezintă aproximativ 70% din prostată, glandele ei drenează prin circa 20 de canale lungi pe laturile *veru montanum* și găzduiește, cel mai frecvent, adenocarcinomul de prostată și prostatitele cronice.

Zona centrală reprezintă aproximativ 25% din țesutul prostatic, iar zona tranzițională înconjoară uretra proximală până la canalele ejaculatorii, reprezentând 5-10% din volumul prostatic, iar hiperplazia benignă de prostată are sediul prim la acest nivel.

Zona glandulară periuretrală, reprezentată de un grup de glande periuretrale interne, poate duce la apariția așa-numitului lob median, cu rol de „clapetă“ în obstrucția colului vezical.

Este sau nu este importantă prostata în economia anatomo-fiziologică zonală, și de ce? Răspunsul pare simplu și legat de modificările patologice tisulare intraprostatice, despre care vom aminti în continuare, și care împart leziunile tumorale în clivabile (enucleabile) și neclivabile. Formațiunile clivabile

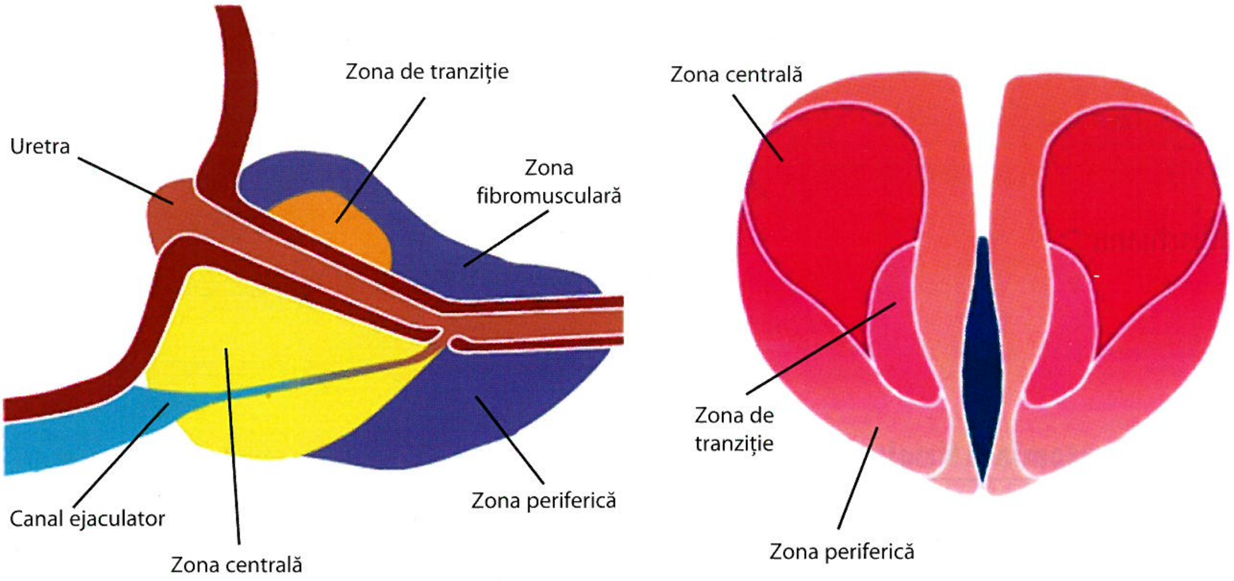


FIGURA 1. Elemente de anatomia prostatei

sunt cel mai adesea benigne, iar cele neclivabile, maligne[1]. Prostata este importantă deoarece atunci când se va apela la beneficiile chirurgiei cervico-prostatice pentru tratamentul respectivelor leziuni, vor fi influențate, aproape sigur, și *micțiunea*, și *fertilitatea*, și *sexualitatea* respectivului pacient. Astfel:

„- actul chirurgical este lipsit de urmări asupra *micțiunii* dacă se păstrează intacte musculatura netedă submontanală și sfincterul striat extern;
- actul chirurgical are influență asupra *fertilității*, ca urmare a suprimării sfincterului vezical intern care, în mod normal, închide refluarea spermei în vezica urinară în momentul ejaculării;
- prostatectomia radicală retropubiană (PRR) are influență asupra *sexualității*, deoarece suprimă atât fertilitatea, cât și virilitatea (dacă nu se conservă bandeletele neuro-vasculare)."[1]

HIPERPLAZIA PROSTATICĂ BENIGNĂ

Hiperplazia prostatică benignă (HBP) este tipul de suferință urologică întâlnită cel mai des la bărbații cu vârste de peste 50 de ani și constă în proliferarea benignă a celulelor epiteliale și stromale periuretrale, care va conduce pe plan clinic la apariția progresivă a simptomatologiei urinare joase.

Etiologie

Etiologia hiperplaziei prostatice benigne are la bază numeroși factori. Principalul factor este reprezentat de proliferarea celulară, care se desfășoară sub acțiunea hormonilor androgeni și estrogeni, aceștia fiind implicați și în inhibarea procesului de moarte celulară programată (apoptoza). Alți factori care pot contribui sunt hormonii estrogeni, hormonii peptidici (prolactina, TRH și STH, care au rol proliferativ), interacțiunea stromă-epitelii, factorii de creștere (EGF, VGF, FGF), factorii inflamatori locali (IL2, IL4, IL7, IL8), precum și predispoziția genetică.[4,5,9]

Fiziopatologie

Presupune apariția la nivelul zonei tranziționale a unor noduli cu componentă glandulară, stromală și leiomiomatoasă. Aceștia vor crește în dimensiuni, comprimând țesutul prostatic, și, în cele din urmă, vor afecta debitul urinar. În acest proces sunt implicate două componente: *dinamică* și *mecanică*. *Componenta dinamică* se caracterizează prin hipertonia fibrelor musculare, în timp ce *componenta mecanică* este implicată în creșterea volumului prostatic, alungirea, curbarea uretrei prostatice și îngustarea ei laterală, precum și creșterea rezistenței la flux (Fig. 2).

Pe măsură ce procesul înaintează, apar modificări compensatorii ale peretelui vezicii urinare, care previn, în prima etapă, formarea reziduului vezical postmicțional. În consecință, peretele vezical suferă un proces de hipertrofie. Acesta este stadiul inițial, de compensare a obstacolului subvezical. Procesul continuă cu depunerea de fibre de colagen între fibrele musculaturii vezicale. Ulterior, din cauza presiunii intravezicale

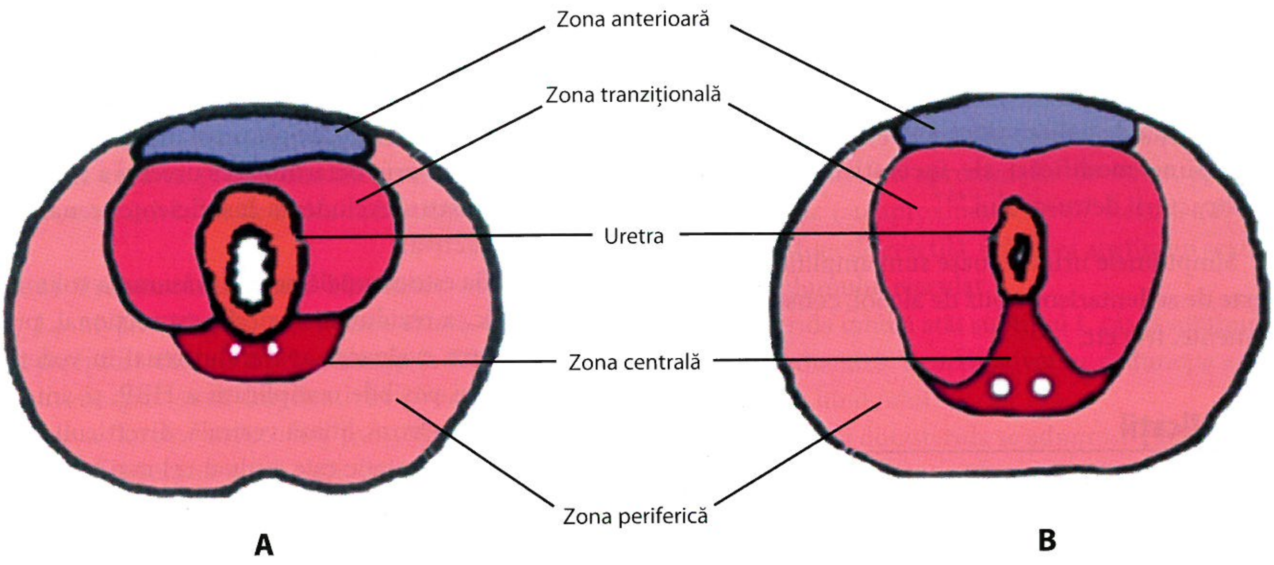


FIGURA 2. Secțiune transversală prin prostata normală (A) și prin prostata cu HBP (B) (preluată din B. Siroky, R. Edelstein, R. Krane. *Manual of urology*. Ed. Lippincott, 1999, p. 78)

crescute, precum și a tensiunii din fibrele musculare vezicale și a denervării parțiale, mușchiul detrusor devine instabil, toate aceste modificări conducând la apariția „vezicii de luptă“, cu celule și coloane[4,5,9].

La nivelul mușchiului detrusor apar o serie de modificări care predispun la instabilitatea acestuia. Obstrucția subvezicală prostatică provoacă apariția ischemiei detrusorului, soldată cu scăderea volumului fibrelor musculare. Apare fibroza interstițială, apoi se reduce numărul terminațiilor nervoase la nivelul detrusorului. Apare și o denervare neurală parțială periferică. S-au identificat și alte modificări, precum afectarea sintezei proteinelor contractile. În matricea extracelulară se depun fibre de colagen. Creșterea progresivă a presiunii intravezicale și decompensarea detrusorului duc la scăderea debitului urinar, apariția reziduului postmicțional, retenția cronică de urină și complicațiile acesteia (infecții urinare, litiază vezicală). Apar și diverticuli vezicali, prin reducerea rezistenței fibrelor musculare, uretero-hidronefroză secundară retenției cronice de urină, insuficiență renală de tip obstructiv, pseudoincontinență prin preaplin și retenție acută de urină.[4,5]

Tabloul clinic

Simptomatologia hiperplaziei prostatice benigne poartă denumirea de simptome urinare joase sau simptome de tract urinar inferior (en. *low urinary tract simptoms* – LUTS). În mod scolastic, este subîmpărțită în simptomele fazei de stocare, simptomele fazei micționale și simptomele fazei postmicționale.

Faza de stocare sau de umplere vezicală se manifestă prin simptome apărute în contextul instabilității detrusorului:

- Polachiuria (micțiuni frecvente diurne sau nocturne) se instalează în contextul instabilității mușchiului detrusor ca mecanism compensator, a prezenței reziduului postmicțional sau infecției urinare joase. Este posibil să se instaleze și ca urmare a urgențelor micționale și pseudoincontinențelor prin urgențe micționale. Polachiuria apare pentru a păstra un volum mic, astfel încât să nu se manifeste incontinența urinară;
- Urgența micțională, definită ca nevoia imperioasă de a urina (imperiozitate);
- Nocturia (polachiuria nocturnă) se instalează ca urmare a instabilității mușchiului detrusor și a reziduului postmicțional. Poate să apară la persoanele vârstnice, ca urmare a creșterii perfuziei renale în clinostatism sau a comorbidităților (insuficiență cardiacă etc.);
- Pseudoincontinența prin urgență micțională este urgența micțională extremă.[4,5,9]

Faza micțională sau de evacuare prezintă simptome specifice, care apar ca urmare a obstrucției subvezicale și rezistenței crescute la flux. Simptomele se pot instala în perioada de decompensare vezicală, cu afectarea mușchiului detrusor. Această fază se caracterizează prin:

- Jet urinar slab, întrerupt;
- Act micțional greu de inițiat, urinare dificilă;
- Dribling terminal – prelungirea actului micțional cu un jet mic și „împrăștiat“.

Faza postmicțională se identifică prin simptome precum:

- Dribling postmicțional (apare după finalizarea actului micțional). Apare ca rezultat al contracțiilor mușchiului detrusor ce nu sunt inhibate sau prin relaxarea sfincteriană consecutivă contracției sale prelungite;

- Senzația de golire vezicală incompletă: poate presupune modificări ale inervației locale sau ale structurii detrusorului.[4,5,9]

Simptomele urinare joase sunt amplificate în contexte de sedentarism, abuz de alcool, consum de condimente, frig etc.

Complicații

- Retenția acută de urină (produsă prin hiperactivitate simpatică, medicație alfa-simpatomimetică, infecții/inflamații ale prostatei) presupune apariția blocajului complet, cu imposibilitatea eliminării urinei și apariția globului vezical (distensia suprapubiană palpabilă, percutabilă și dureroasă a vezicii urinare);
- Litiaza vezicală se instalează în context de stază vezicală, care favorizează precipitarea cristalelor de acid uric, apariția infecțiilor urinare și, consecutiv, a calculilor;
- Diverticulii vezicali, care apar ca urmare a presiunii intravezicale mari, secundare obstrucției subvezicale și reducerii rezistenței peretelui vezical;
- Infecțiile urinare rezultate prin staza vezicală sau prin prezența de calculi vezicali;
- Uropatia obstructivă – consecința presiunii intravezicale mari. În stadii avansate, uropatia obstructivă se poate complica cu uretero-hidronefroză bilaterală și afectarea funcției renale (cunoscutul „răsunet urinar înalt“);
- Hematuria micro- sau macroscopică, secundară ruperii unor ectazii venoase prostatice.[4,5]

Diagnosticul pozitiv

Anamneza și evaluarea simptomelor prin scorul IPSS (Scorul Internațional al Simptomelor Prostatice) reprezintă etapa principală pentru diagnosticarea pacientului cu HBP: momentul apariției simptomelor, tratamentele efectuate anterior, comorbiditățile care în evoluție asociază scăderea contractilității detrusorului. În funcție de simptome, scorul IPSS se încadrează între: IPSS 1-7, adică simptome ușoare; IPSS 8-19, simptome moderate; IPSS 20-35, simptome severe.[4]

Tușeul rectal este o manevră care trebuie efectuată obligatoriu în evaluarea pacienților cu adenom de prostată. Se poate realiza în poziție de litotomie (ginecologică), în decubit lateral (poziție genu-pectorală) sau în poziție genu-cubitală și permite aprecierea dimensiunilor, conturului, consistenței prostatei, a raporturilor cu structurile adiacente și decelarea unor leziuni suspecte pentru cancerul prostatic.[5]

Determinarea **PSA** este utilă pentru a identifica un eventual cancer de prostată care poate coexista cu hiperplazia benignă prostatică, cele două boli dezvoltându-se în regiuni diferite ale prostatei. Se va evalua și funcția renală prin determinarea ureei și a creatininei serice, pentru excluderea insuficienței renale de cauză obstructivă.[9]

Ecografia este esențială pentru măsurarea volumului prostatic, a reziduului vezical postmicțional, precum și pentru evaluarea aparatului renal în vederea decelării unei posibile complicații a HBP, și anume uretero-hidronefroză, litiază vezicală, diverticuli vezicali. Volumul prostatic este evaluat cel mai bine prin intermediul ecografiei. În absența unui soft care să calculeze volumul prostatic, acesta poate fi determinat înmulțind cele trei diametre (lungimea col-apex × lățimea × diametrul antero-posterior) cu valoarea 0,52.[4,9]

Uroflowmetria (debitmetria urinară) se utilizează pentru a evalua gradul de obstrucție subvezicală, aceasta măsurând volumul de urină (în ml) eliminat din vezica urinară în unitatea de timp (măsurată în secunde). Parametrul cel mai important este debitul urinar maxim (Qmax), folosit pentru diagnosticarea obstrucției vezicale. Valoarea Qmax <10 ml/s este caracteristică obstrucției subvezicale, în timp ce Qmax >15 ml/s exclude obstrucția subvezicală, însă aceasta nu este imposibilă. Pentru valori ale Qmax între 10 și 15 ml/s se recomandă repetarea examinării, deoarece este posibil ca acești pacienți să aibă sau să nu aibă obstrucție subvezicală.[4,9]

Uretrocistoscopia este o metodă opțională care oferă informații despre aspectul vezicii urinare; permite vizualizarea aspectului de „vezică de luptă“, dat de prezența celulelor și a coloanelor, precum și pe cel al prostatei, cu identificarea prezenței lobului median sau a unor formațiuni tumorale vezicale situate în colul vezical și care este posibil să creeze confuzie la examinarea ecografică, privind diagnosticul diferențial între aceasta și lobul prostatic median. Metoda nu se utilizează la pacienții care aleg calea terapiei nechirurgicale. Această investigație poate ghida medicul în alegerea metodei de tratament chirurgical.

Calendarul micțional pe 24 de ore poate fi utilizat ca metodă opțională de diagnostic și este util pentru excluderea prezenței poliuriei sau a altor afecțiuni non-prostatice.[4,5,9]

Tratament

Tratamentul HBP este diferit, în funcție de severitatea simptomelor, prezența complicațiilor și dimensiunile prostatei. La pacienții cu simptome ușoare se ia în considerare urmărirea fără tratament și schimbarea stilului de viață (evitarea condimentelor, a constipației, a băuturilor alcoolice etc.).[5,9]

Tratamentul medicamentos este inițiat la pacienții cu simptomatologie moderată sau severă. Se poate realiza cu fitoterapie, alfa-blocante, inhibitori de 5 alfa-reductază sau combinația acestor principii terapeutice, ceea ce presupune asocierea unui alfa-blocant cu un inhibitor de 5 alfa-reductază.

1) Tratamentul cu alfa-blocante

La nivelul glandei prostatice există două tipuri de receptori alfa, de tip 1 și de tip 2. Receptorii alfa 1-adrenergici sunt implicați în procesul de contracție a fibrelor musculare prostatice. Antagoniștii alfa 1-adrenergici scad rezistența la fluxul urinar, fiind implicați în reducerea componentei dinamice a obstrucției subvezicale. Nu afectează contracția mușchiului detrusor vezical. Această clasă de medicamente reprezintă tratamentul de primă alegere, întrucât prin blocarea farmacologică a acestor receptori se va diminua rezistența la fluxul urinar.

Doxazosina are afinitate crescută pentru receptorii α_1, inhibând astfel contracția fibrelor musculare netede prostatice, care este mediată de receptorii α_1, diminuând componenta dinamică a obstrucției subvezicale. Afinitatea doxazosinei pentru receptorii α_1-adrenergici este de aproximativ 100 de ori mai mare față de afinitatea pentru receptorii α_2-adrenergici. Reacțiile adverse sunt fatigabilitatea, hipotensiunea arterială, edemele, dispneea.

Alfuzosina blochează selectiv receptorii alfa-adrenergici, acest medicament având o afinitate de aproximativ 40 de ori mai mare pentru receptorii de tip α_1 decât pentru receptorii α_2. Reacțiile adverse sunt reprezentate de fatigabilitate și hipotensiune, edeme și dispnee, acestea apărând rar, de regulă în primele șapte zile de tratament și având caracter tranzitoriu.

Tamsulosina este un alfa-blocant supraselectiv, cu acțiune inhibitorie doar asupra subtipului α_{1A}. Eficacitatea acestuia este asemănătoare cu cea rezultată în urma acțiunii doxazosinei și alfuzosinei, însă reacțiile adverse sunt reduse. Nu interferează cu medicația antihipertensivă.

Silodosina este un alt medicament din clasa alfa-blocantelor, cu selectivitate crescută asupra receptorilor α_{1A}-adrenergici (localizați la nivelul prostatei, al colului vezical și uretrei prostatice) și cu afinitate redusă asupra receptorilor α_{1B}-adrenergici (specifici sistemului cardiovascular). Ca efect secundar menționăm scăderea volumului de spermă eliminat în timpul ejaculării, pacienții putând prezenta chiar și anejaculare.[4,9]

2) Tratamentul cu inhibitori de 5-alfa-reductază

Acest tip de tratament este utilizat întrucât s-a constatat că deprivarea androgenică inhibă hiperplazia fibrelor prostatice și provoacă după un timp reducerea în dimensiuni a volumului prostatic. Finasterida inhibă tipul 2 de 5-alfa-reductază, ducând la scăderea semnificativă a concentrației dihidrotestosteronului (DHT) prostatic (cu aproximativ 80-90%), precum și a celui seric (cu aproximativ 70%). Reacții adverse posibile: disfuncție erectilă, scăderea apetitului sexual, scăderea volumului ejaculat.

Dutasterida inhibă atât subtipul 1, cât și subtipul 2 de 5-alfa-reductază. Reacții adverse: disfuncție erectilă, scăderea libidoului.

Finasterida și dutasterida se administrează la pacienții cu volum prostatic de peste 40 cm^3. Trebuie avut în vedere faptul că tratamentul cu inhibitori de 5-alfa-reductază poate diminua valoarea reală a PSA seric.[4,9]

3) Tratamentul combinat presupune asocieri medicamentoase, pentru a crește răspunsul la tratament. Se pot asocia alfa-blocante cu inhibitori de 5-alfa-reductază, alfa-blocante cu anticolinergice (mai ales pentru simptomele de vezică hiperactivă), precum și administrarea de inhibitori de fosfodiesterază 5. Terapia combinată se administrează în caz de simptomatologie urinară joasă moderată sau severă, dacă aceasta nu a fost ameliorată de monoterapie.[5]

4) Fitoterapia presupune utilizarea de compuși precum cei din *Serenoa repens*, care este posibil să prezinte efecte antiandrogenice și antiestrogenice.

Tratamentul chirurgical are indicație absolută în caz de episoade repetate de retenție acută de urină, infecții urinare repetate și complicate, litiază vezicală, insuficiență renală, hematurie, diverticuli vezicali, toate fiind manifestări secundare ale HBP. În funcție de abordul ales, tratamentul chirurgical poate fi: clasic (adenomectomie transvezicală) sau endoscopic (rezecția transuretrală a prostatei – TURP – și incizia transuretrală a prostatei – ITUP).[4,5]

Adenomectomia transvezicală, din ce în ce mai rar utilizată, are ca timp principal enucleația țesutului adenomatos, digital sau instrumental, în planul de clivaj dintre el și pseudocapsula fibroasă, distinctă anatomic (menționată anterior).

Indicațiile TURP:

- Retenția acută de urină repetată;
- Retenția cronică incompletă de urină cu ureterohidronefroză bilaterală;
- Retenția cronică, cu complicații precum infecții urinare repetate, litiază vezicală, diverticuli vezicali;
- Scorul IPSS peste 20 (20-35) și indicele de evaluare a calității vieții între 4 și 6;
- Hematuria cauzată de HBP;

- Insuficiența renală cronică obstructivă secundară globului vezical „cronic";
- Eșecul tratamentului medicamentos.[4]

Rezecția transuretrală a prostatei (***transurethral resection of the prostate*** **– TURP**) este considerată „standardul de aur" în managementul acestei patologii. Se recomandă ca rezecția endoscopică să se limiteze la adenoame cu un volum maxim de 80-100 cm^3, din cauza riscului de apariție a sindromului post-TURP în cazul prelungirii duratei intervenției, așa cum se întâmplă în situația adenoamelor voluminoase.

TURP este contraindicată în caz de:

- Insuficiență respiratorie și cardiacă severă;
- Coagulopatii importante;
- Patologii neurologice grave, cu incontinență urinară;
- Hernii mari, hidrocel voluminos, întrucât limitează mișcările rezectoscopului în timpul intervenției;
- Calculi vezicali cu dimensiuni mari, precum și diverticuli vezicali voluminoși („vezică urinară în bisac").

Complicațiile intraoperatorii ale TURP sunt:

- Perforațiile capsulei prostatice;
- Erecția, ca urmare a rahianesteziei;
- Sângerarea, uneori cu risc vital;
- Subminarea trigonului, corolar al unei rezecții extensive;
- Leziunile sfincterului extern, în contextul unei rezecții la nivelul *veru montanum*.[4,5]

Complicația postoperatorie imediată cea mai frecventă este sângerarea. Este posibil să apară când pacientul are încă sondă uretro-vezicală sau la una-două săptămâni de la extragerea sondei. Se datorează redeschiderii unui vas anterior coagulat. De asemenea, este posibil să apară probleme de drenaj (pentru sondele Foley), infecții sau retenția acută de urină. Ultima apare în contextul rezecției incomplete a adenomului.

Sindromul post-TURP este cea mai importantă complicație imediată, instalându-se în condițiile absorbției intravasculare a lichidului de irigație cu care se rezecă. Apare atunci când este prea mare presiunea lichidului cu care se lucrează, în cazurile în care se produce hipotensiune arterială și venoasă sau se prelungește timpul intervenției. Se caracterizează prin simptome neuropsihice (pacientul este agitat, confuz, are cefalee, greață, ajungându-se chiar până la comă), cardiovasculare (hipertensiune arterială, bradicardie, aritmii, chiar stop cardiac), respiratorii (cianoză, dispnee, edem pulmonar) sau prin instalarea insuficienței renale acute. Sindromul post-TURP se poate instala acut sau după 24-48 de ore de la intervenție, cu scăderea progresivă a diurezei. Poate fi prevenit prin limitarea timpului de intervenție pe cât posibil, ideal sub o oră, precum și prin perfuzarea cu diuretic de ansă, asigurându-se diureza și împiedicând astfel instalarea IRA.[4]

Postoperator tardiv (la aproximativ o lună de la intervenție) este posibil să apară incontinența urinară, precum și scleroza de col vezical sau strictura uretrală. Incontinența urinară depinde de gradul de afectare a sfincterului extern. Leziunile cicatriciale apar ca o complicație tardivă a TURP. Scleroza de col vezical apare în contextul rezecției excesive a colului vezical. Stricturile uretrale reprezintă îngustarea diametrului uretrei. Leziunile cicatriciale post-TURP se caracterizează prin disurie și reapariția jetului urinar subțire, filiform, tratamentul acestora fiind uretrotomia optică internă (UOI).[4]

Incizia transuretrală a prostatei (***transurethral incision of the prostate*** **– TUIP**), atribuită urologului Ahmed Orandi, este o metodă folosită pentru adenoamele prostatice mici, cu volumul sub 30 cm^3, fără lob median, precum și la tineri, pentru împiedicarea apariției ejaculării retrograde.[4]

Metodele minim invazive de tratament sunt reprezentate de stenturile intraprostatice, TUNA (*transurethral needle ablation*), TUMT (*transurethral microwave thermotherapy*), precum și de terapia cu laser. Alegerea metodei de tratament chirurgical depinde de dimensiunile prostatei, comorbiditățile asociate, precum și de preferințele pacientului.[4,6]

De câtiva ani începe să fie utilizată, cu destul succes, și procedura de embolizare a adenomului de prostată. Embolizarea este o procedură minim invazivă ce presupune introducerea în artere, prin intermediul cateterelor, a unor agenți emboligeni, pentru a întrerupe alimentarea cu sânge a unei anumite zone. „Procedura de embolizare a adenomului de prostată se efectuează într-o sală sterilă de angiografie, de către un medic radiolog (intervenționist). Durează în medie 60 de minute, din care 12 minute reprezintă timpul mediu de scopie. Se efectuează anestezia locală la nivelul zonei de abord (abordul arterial preferat este cel brahial stâng; ca alternativă se poate folosi abordul femural). După ce s-a obținut anestezia, se trece la efectuarea primei părți a intervenției, arteriografia vaselor pelviene; sub control fluoroscopic, se introduce un cateter diagnostic Cobra 4F până în ramura anterioară a arterei iliace interne (de fiecare parte) și se injectează o substanță de contrast ce permite identificarea originii și calibrului fiecărei artere prostatice. Ulterior se efectuează a doua parte a intervenției, care constă în cateterizarea supraselectivă a arterelor prostatice cu un microcateter, urmată de embolizarea lor cu microparticule neresorbabile de 250-500 μm. Procedura se încheie în momentul în care s-a obținut ocluzia aproape completă (*near stasis*) a ambelor artere prostatice."

Embolizarea adenomului de prostată este o procedură minim invazivă cu ajutorul căreia se poate ameliora semnificativ, în doar câteva zile sausăptămâni, simptomatologia hiperplaziei benigne de prostată.[11,14]

CANCERUL DE PROSTATĂ

Etiologie

Etiologia cancerului de prostată este incomplet elucidată, dar se poate afirma că participă atât factori genetici, cât și factori de mediu.

Factorii de risc

1) Factorii genetici

Moștenirea genetică este un factor important în etiopatogenia adenocarcinomului prostatic. Conform datelor publicate în literatura de specialitate, se estimează că doar 10% din cazurile de cancer de prostată au caracter ereditar, restul de 90% fiind sporadice, fără antecedente familiale. De asemenea, se consideră că pacienții care prezintă în antecedentele heredo-colaterale rude de gradul I cu istoric de cancer de prostată au un risc dublu de a dezvolta această patologie, în timp ce prezența mai multor rude de sânge cu acest tip de neoplasm crește și mai mult riscul, respectiv de 5-11 ori. Ținând cont de acestea, este recomandată supravegherea mai atentă a acestor pacienți, atitudine care impune inițierea screeningului pe baza dozării PSA la vârste mai tinere (30-40 de ani), ei fiind predispuși la a dezvolta cancer de prostată la vârste mai tinere, precum și forme mai agresive decât populația generală.[4]

Există o serie de gene a căror prezență crește considerabil riscul apariției neoplasmului prostatic: *RNase L, ELAC2, MSR1*. Aceste gene interferează cu metabolismul testosteronului și cu activitatea receptorilor androgenici, perturbând creșterea și proliferarea celulelor prostatice, crescând astfel predispoziția la apariția leziunilor neoplazice.[7,13]

Alte gene implicate în apariția cancerului prostatic sunt genele *BRCA 1* și *2* (implicate în apariția cancerului de sân). Prezența și mutația acestora crește semnificativ riscul de apariție a cancerului prostatic la vârste mai tinere, acești pacienți fiind predispuși la a dezvolta forme mai agresive, cu invazie ganglionară și cu determinări secundare osoase, cu rate de succes terapeutic mai scăzute și, implicit, cu mortalitate mai crescută. Se estimează că în cazul prezenței genei *BRCA1*, riscul de neoplazie prostatică este de 1,8-4,5 ori mai mare decât la pacienții la care această genă nu este prezentă, în timp ce în cazul genei *BRCA2*, acest risc crește și mai mult (de 2,5-8,6 ori mai mare).[7,13]

2) Factorii hormonali

Cercetările efectuate de-a lungul anilor au demonstrat că și factorul hormonal are un rol important în dezvoltarea cancerului prostatic, acest neoplasm fiind dependent de androgeni. Această ipoteză a fost confirmată de faptul că incidența cancerului prostatic în rândul populației masculine afro-americane este mai mare decât la rasa caucaziană, nivelul testosteronului total la afro-americani fiind cu până la 15% mai mare față de cel de la caucazieni. Apariția dezechilibrului între nivelul androgenilor și cel al estrogenilor, precum și al metaboliților testosteronului, poate duce la dezvoltarea acestui neoplasm.[4,10,13]

3) Rasa

Un alt criteriu de care trebuie să ținem cont atunci când discutăm despre riscul apariției cancerului prostatic este cel rasial, fiind demonstrat statistic faptul că rasa africană prezintă o incidență a acestei afecțiuni cu până la 60% mai mare, precum și o mortalitate de 2,4 ori mai mare decât rasa caucaziană.[4,7,11]

4) Vârsta

Este binecunoscut faptul că incidența cancerului de prostată crește semnificativ odată cu înaintarea în vârstă. S-a constatat că incidența leziunilor microscopice decelate la autopsie la pacienții tineri (cu vârste sub 40 de ani) este de până la 30%, în timp ce în cazul vârstnicilor (peste 85 de ani), prezența acestora poate fi decelată în peste 75% din cazuri.[7,12]

5) Obezitatea și sindromul metabolic sunt alți factori implicați în patogenia cancerului prostatic, numeroase studii confirmând faptul că riscul apariției acestei afecțiuni crește direct proporțional cu indicele de masă corporală și cu circumferința taliei. Obezitatea duce la alterarea statusului hormonal, apariția insulinorezistenței și a hiperinsulinismului. La rândul lor, aceste modificări duc la scăderea producției la nivel hepatic a *sexual hormone binding globulin* (SHBG) și a factorului *insulin-like* legat de proteinele IGFBP-1 și IGFBP-2, precum și la creșterea factorului *insulin-like* 1 (IGF-1), acești mediatori fiind implicați în patogenia neoplasmelor mediate hormonal. Astfel, riscul apariției cancerului de prostată în cazul pacienților diabetici este mai mare comparativ cu populația generală.[4,7,11]

6) Factorii alimentari

Numeroase studii au evidențiat că obiceiurile alimentare au rol important în patogenia neoplaziilor, fiind demonstrat faptul că o dietă hipercalorică, bazată într-o proporție crescută pe aportul crescut de grăsimi și proteine de origine animală, crește semnificativ riscul de apariție a neoplaziilor și, implicit, a cancerului de prostată. Aportul crescut de seleniu, licopen (antioxidant din tomate), vitamina E (α-tocoferol), vitamina D, izoflavonele din soia și ceaiul verde au fost asociate cu o scădere semnificativă a riscului de apariție a cancerului prostatic.[4,11]

Clasificarea tumorilor prostatice[5]:

1. Tumori epiteliale:
    a. Adenocarcinoame;
    b. Carcinoame cu celule de tranziție;
    c. Adenocarcinoame atipice (ductale, mucinoase, cu celule de tip „inel cu pecete“, adenoscuamoase și scuamoase, oncocitare);
    d. Carcinoame adenoid-chistice;
    e. Carcinomul endometrial al utriculei prostatice;
    f. Tumori cu celule mici (neuroendocrine);
    g. Tumori epiteliale rare (carcinoame limfoepiteliom-*like*, sarcomatoide, carcinoide);
2. Tumori mezenchimatoase (sarcoame);
3. Carcinosarcoame;
4. Tumori cu celule germinale;
5. Tumori limfoide;
6. Tumori secundare (metastaze ale neoplasmului pulmonar, melanomului, tumorilor gastrointestinale, renale, testiculare; secundar invaziei tumorilor organelor de vecinătate: vezica urinară, uretră, rect, anus).

Adenocarcinomul prostatic este cel mai frecvent tip histologic de neoplasm prostatic, reprezentând peste 95% din totalitatea cazurilor de cancer prostatic. Agresivitatea tumorală se evaluează pe baza gradului de diferențiere celulară (gradul I – bine diferențiat; gradul II – mediu diferențiat; gradul III – slab diferențiat; gradul IV – nediferențiat) și pe baza scorului Gleason, obținut prin însumarea principalelor două grade Gleason (gradele predominante, identificate pe fragmentele de țesut prostatic examinate histopatologic).

Sistemul de apreciere a gradului pentru carcinoamele prostatice este sistemul Gleason. El se bazează pe gradul de diferențiere glandulară și pe tiparul de creștere a tumorii în relație cu stroma. Tiparul predominant de creștere, denumit „primar“, este gradat de la 1 la 5.[4,5,10]

Scorul Gleason se corelează cu:

- nivelul de PSA și de fosfatază acidă prostatică (PAP);
- stadiul clinic și histopatologic;
- prezența metastazelor limfoganglionare (sub 1% pentru scorul Gleason între 2 și 4, aproximativ 20% pentru scorul Gleason între 8 și 10);
- prezența determinărilor secundare osoase;
- răspunsul la tratament;
- riscul de progresie și mortalitatea.[4]

Tabloul clinic

Manifestările locale – apărute secundar creșterii dimensiunilor prostatei:

1. Simptomatologia obstructivă, cu apariția jetului urinar slab, întrerupt, dificultatea în inițierea micțiunii, retenția incompletă de urină (cu sau fără distensie vezicală), incontinența urinară (prin „preaplin“), retenția completă de urină. Disuria este mai puțin influențată de factorii exteriori, spre deosebire de cea din adenomul de prostată, provocată de infiltrația neoplazică a colului vezical care, odată apărută, devine permanentă, progresivă și fără remisiuni.
2. Simptomatologia iritativă (secundar infiltrării neoplazice a colului și trigonului vezical): polachiurie, disurie, imperiozitate micțională, incontinență urinară prin imperiozitate.
3. Hematuria macroscopică – prin extensia tumorală la nivelul zonei trigonale, precum și secundar distensiei vezicale ca urmare a prezenței obstacolului subvezical reprezentat de prostata tumorală;
4. Disfuncția erectilă, hemospermia, scăderea volumului ejaculat – prin invazia bandeletelor neurovasculare și a canalelor ejaculatorii;
5. Durerea loco-regională (perineală) cu iradiere spre hipogastru sau penis, din cauza invaziei extracapsulare.[4]

Manifestările generale – secundar evoluției bolii, cu apariția determinărilor secundare. Extensia cancerului prostatic se poate realiza:

- din aproape în aproape: cu invazia capsulei prostatice, a bazei vezicii urinare, a veziculelor seminale, a uretrei, și extensia către rect, cu invazia acestuia;
- pe cale limfatică: cu invazia grupurilor ganglionare obturatorii, iliace externe, interne, comune, presacrate și presciatice;
- pe cale hematogenă.

Alte localizări ale determinărilor secundare (în ordinea descrescătoare a frecvenței, după cele limfoganglionare): osoase, pulmonare, cerebrale, hepatice, vezicale, suprarenaliene, testiculare.

În ceea ce privește manifestările secundare, pacienții pot prezenta sindrom consumptiv, inapetență, fatigabilitate, astenie, scădere ponderală, grețuri, vărsături, dureri lombare (în special în cazul pacienților uremici cu uretero-hidronefroză secundară obstrucției orificiilor ureterale). De asemenea, pacienții pot prezenta o serie de simptome cauzate de prezența determinărilor secundare:

- Metastaze osoase: dureri osoase, anemie (secundar afectării măduvei osoase), fracturi pe os patologic, sindrom de compresiune medulară;
- Metastaze limfoganglionare: edeme, tromboflebită unilaterală – prin compresiunea venelor iliace;
- Metastaze cerebrale: encefalopatie, deficite motorii, cognitive, tulburări de comportament, cefalee, hipertensiune intracraniană;
- Metastaze hepatice: icter, durere în hipocondrul drept.[5,13]

Diagnosticul pozitiv

1) **Anamneza**, cu identificarea antecedentelor heredo-colaterale și a prezenței simptomelor de tract urinar inferior, a altor manifestări clinice care pot apărea în cadrul evoluției cancerului prostatic;
2) **Tușeul rectal.** Cancerul prostatic se dezvoltă în periferia prostatei, astfel că apariția unor modificări la acest nivel poate fi decelată la tușeul rectal într-un procentaj crescut (în aproximativ 50% din cazuri). În funcție de stadiul bolii, tușeul rectal poate decela diferite tipuri de modificări:
    a. Tușeu rectal normal – tumoră clinic inaparentă, nepalpabilă;
    b. Prezența unuia sau mai multor noduli prostatici, cu dimensiuni variabile, care se decelează de regulă în periferia prostatei, dar care se poate extinde pe suprafața lobului respectiv sau pe suprafața lobului contralateral, fără a depăși capsula prostatică;
    c. Prostată mare, cu consistența dură, lemnoasă, contur neregulat, posibil nodular, leziunea interesând ambii lobi prostatici, și invadând capsula, posibil și veziculele seminale, ducând la apariția semnului „capul de taur“, în care capul este reprezentat de prostata dură, transformată tumoral, iar coarnele sunt veziculele seminale invadate de procesul neoplazic;
    d. Carcinomatoza prostato-perineală – decelarea unei mase tumorale dure, lemnoase, de mari dimensiuni, ce reduce semnificativ lumenul rectal, care interesează pereții osoși pelvieni, fiind fixată de regulă la aceștia.[5,11]
3) **Dozarea PSA (antigenul specific prostatic) și a PSA liber**

Descoperirea antigenului specific prostatic în anii ’70 ai secolului trecut, de către dr. Richard Ablin și colaboratorii săi, a revoluționat prognosticul și tratamentul pacienților cu forme localizate ale bolii. Anterior introducerii acestui marker în screeningul cancerului prostatic, majoritatea pacienților erau diagnosticați în stadii avansate ale bolii, metastatice, tușeul rectal fiind metoda de elecție în stabilirea diagnosticului, mai puțin de 5% din pacienții diagnosticați la momentul respectiv putând beneficia de tratament curativ.[7,11]

PSA este o glicoproteină produsă de celulele epiteliale prostatice, care intră în componența lichidului seminal, dar o cantitate redusă ajunge și la nivel sangvin, de unde poate fi dozată. 20-30% din PSA sangvin circulă liber (PSA liber), în timp ce restul de 70-80% circulă legat de α-1-antichimotripsină. PSA total reprezintă suma celor două forme sangvine. Această glicoproteină este caracteristică țesutului prostatic, în sensul că doar celulele prostatice o produc, dar nu este specifică cancerului prostatic, numeroase alte afecțiuni sau situații putând duce la creșterea valorii serice: prostatita acută sau cronică, adenomul prostatic, litiaza vezicală, sondajul uretro-vezical, masajul prostatic, uretrocistoscopia sau alte intervenții urologice endoscopice, ecografia transrectală, puncția prostatică, abcesul prostatic, actul sexual. Valoarea PSA poate fi influențată și în sens invers, adică există o serie de medicamente sau intervenții, proceduri care asociază scăderea valorii PSA: inhibitorii de 5-α-reductază, terapia antiandrogenică, analogii sau antagoniștii de LH-RH, estrogenii, prostatectomia radicală, radioterapia, brahiterapia, HIFU. Intervalul de referință al PSA, considerat în limite normale, este cuprins între 0 și 4 ng/ml. Cu toate acestea, există numeroase cazuri de neoplasm prostatic cu PSA <4 ng/ml, incidența cancerului de prostată fiind cuprinsă între 6,6 și 26,9% în acest interval, în funcție de valoarea PSA. Numeroși autori consideră că limita superioară a intervalului de referință ar trebui să fie 2,5 ng/ml, incidența cancerului de prostată în intervalul 2,5-4 ng/ml fiind estimată la aproximativ 22%. Screeningul cancerului de prostată pe baza dozării PSA are sensibilitatea 79% și specificitatea 59%, cu o valoare predictivă pentru stabilirea diagnosticului pozitiv superioară tușeului rectal și ecografiei transrectale. În ceea ce privește aplicabilitatea clinică, PSA poate fi utilizat pentru screeningul cancerului de prostată, predicția stadiului tumoral, a invaziei limfoganglionare și a riscului metastatic, predicția evoluției bolii și a prognosticului, evaluarea evoluției post-tratament.

În ceea ce privește PSA liber sangvin (*free*-PSA), s-a demonstrat că valoarea acestuia este mai mică la pacienții cu neoplasm prostatic decât la cei cu hiperplazie benignă prostatică (valoarea-prag fiind <25%). Dozarea *free*-PSA este asociată cu creșterea specificității și cu reducerea numărului de biopsii (cu până la 20%), fiind utilă în special pentru valori ale PSA seric situate în zona gri (4-10 ng/ml) și cu tușeu rectal normal, valoarea predictivă pozitivă fiind mai mare pentru valori mai mici ale *free*-PSA (valoare de detecție de 56% pentru *free*-PSA <10% față de 8% pentru free-PSA <25%).[4,6,7,11]

4) **Dozarea PCA3**

PCA3 este un ARN mesager ce rezultă prin exprimarea și activitatea genei *DD3*, genă a cărei expresie este crescută în cancerul de prostată. Acest marker are o valoare diagnostică superioară PSA și poate fi utilizat pentru evaluarea necesității rebiopsierii în caz de puncție prostatică negativă, prin dozarea sa în urină după trei ședințe de masaj prostatic. PCA3 are valoare predictivă pentru stabilirea diagnosticului de cancer prostatic, dar nu și pentru stabilirea agresivității acestuia.[7]

5) **Ecografia transrectală** este cea mai utilizată metodă imagistică pentru evaluarea prostatei, permițând evaluarea omogenității, a conturului, a volumului prostatei, decelarea unor leziuni suspecte pentru diagnosticul de cancer prostatic (de regulă imagine hipoecogenă, bine delimitată, situată în periferia prostatei), precum și ghidarea în vederea efectuării puncției prostatice în scop diagnostic. Aspectul normal al prostatei la ecografia transrectală nu exclude prezența unui cancer prostatic, estimându-se că aproximativ 40-60% din cazurile de cancer, în special cele cu grad redus, nu se evidențiază la ecografia transrectală. Prezența leziunilor de tip hipoecogen poate fi întâlnită și în adenomul de prostată, chisturile prostatice, prostatită, fibroza prostatică. De asemenea, pot exista leziuni neoplazice cu aspect izoecogen sau, și mai rar, cu aspect hiperecogen.

Elastografia este o altă metodă ecografică utilizată în evaluarea prezenței de leziuni neoplazice la nivel prostatic. Această investigație evaluează modificările de elasticitate și duritate ale prostatei, modificări care apar din cauza creșterii celularității și angiogenezei (acestea fiind specifice proceselor tumorale), permițând astfel diferențierea dintre benign și malign.[4,7,11]

6) **Puncția-biopsie prostatică** – stabilește diagnosticul de certitudine și permite astfel inițierea tratamentului.

Indicația biopsiei prostatice se stabilește pe baza valorilor crescute ale PSA seric și/sau secundar decelării unor leziuni suspecte prostatice la tușeul rectal. Creșterea izolată a valorii PSA nu impune efectuarea imediată a puncției prostatice (în contextul unui tușeu rectal normal), dozarea urmând a fi repetată la câteva săptămâni de la prima determinare.

Indicațiile puncției-biopsie prostatice:

- Decelarea unor leziuni suspecte la nivelul prostatei la tușeul rectal;
- Creșterea valorii PSA peste limita superioară a intervalului de referință (4 ng/ml);
- Valori ale PSA între 2,5 și 4 ng/ml și ale *free*-PSA<20%;
- Pacienții cu vârste de peste 60 de ani și PSA >2,5 ng/ml;
- Pacienții cu vârste între 40 și 50 de ani și PSA >0,6 ng/ml;
- PSA <2,5 ng/ml și PSAV >0,35 ng/ml/an [PSAV (PSA *velocity*) – creșterea anuală a valorii PSA].[7]

Puncția se poate efectua sub ghidaj ecografic, prin abord transrectal sau transperineal, cu recoltarea a 10-12 fragmente de țesut prostatic (din periferia prostatei, de la bază către apexul prostatic). Pregătirea pacientului presupune informarea sa privind riscurile procedurii, posibilitatea obținerii unui rezultat negativ în contextul suspiciunii clinice și/sau biochimice, care să reimpună ulterior rebiopsierea, profilaxia cu antibiotic pentru reducerea riscului infecțios (în ziua biopsiei și încă 3-5 zile după efectuarea acesteia – de preferat fluorochinolone), clisma (reduce riscul infecțios și permite obținerea unei imagini bune) și asigurarea analgeziei (anestezie locală – gel cu lidocaină, anestezie periprostatică – injectarea de lidocaină în bandeletele neurovasculare, în baza prostatei și la joncțiunea dintre veziculele seminale și prostată sau anestezie intravenoasă).[4]

Complicațiile care pot apărea secundar efectuării puncției prostatice sunt: hematurie, rectoragie, hemospermie, durere locală, complicații infecțioase ce pot ajunge la sepsis, febră, tratamentul conservator fiind eficient în majoritatea cazurilor.

Indicațiile rebiopsierii (la pacienți cu rezultat histopatologic negativ pentru cancer, dar la care persistă suspiciunea biochimică și/sau clinică):

- Creșterea persistentă sau menținerea valorii crescute a PSA;
- Suspiciunea clinică – tușeu rectal (risc asociat 5-30%);
- Prezența leziunilor de tip ASAP (*atypical small acinary proliferation*) pe rezultatul

histopatologic de la prima puncție (risc asociat de 40%);

- Prezența leziunilor de tip HGPIN (*high grade prostatic intraepithelial neoplasia*) pe cel puțin trei fragmente (risc asociat 30%);
- Prezența glandelor atipice în imediata vecinătate a zonelor de HGPIN (PINATYP – risc asociat de 50%);
- Leziunea solitară de carcinom intraductal (risc >9% pentru prezența cancerului prostatic de grad înalt);
- Decelarea unor leziuni suspecte la IRM multiparametrică.[6,7]

Repetarea puncției prostatice se poate efectua la 3-6 luni de la prima puncție și se recomandă efectuarea biopsiei de saturație (>20 de fragmente), rata de detecție îmbunătățindu-se cu 38%. Biopsia sau repuncționarea ghidată prin IRM (biopsia prin fuziune – utilizarea unui soft care permite suprapunerea imaginilor obținute prin IRM cu cele ecografice sau biopsia ghidată direct prin IRM) crește semnificativ rata de detecție a leziunilor neoplazice.[4,7]

7) **Examinarea imagistică (CT, IRM, scintigrafia osoasă)**

Examinarea prin CT are valoare limitată pentru evaluarea locală a cancerului prostatic, fiind utilă pentru stabilirea invaziei limfoganglionare și a altor determinări secundare. *N.B.* Limfadenectomia reprezintă metoda de elecție pentru stabilirea invaziei limfoganglionare.

IRM multiparametrică permite evaluarea anatomiei prostatei și decelarea leziunilor sugestive pentru cancer, invazia/extensia locală.

Scintigrafia osoasă se utilizează pentru detectarea leziunilor secundare osoase la pacienții cu valori crescute ale PSA și/sau la cei care prezintă simptomatologie sugestivă pentru prezența metastazelor osoase.[6,12]

Stadializarea TNM a cancerului prostatic (conform Ghidului *European Association of Urology*):

T – tumora primară

Tx: tumora primară nu poate fi evaluată

To: fără dovezi de tumoră primară

T1: tumoră clinic inaparentă, nepalpabilă sau identificabilă prin tehnici imagistice:

- **T1a**: focar/focare ce reprezintă mai puțin de 5% din țesutul obținut prin rezecție transuretrală sau enucleare pentru hiperplazie nodulară.
- **T1b**: focar/focare ce reprezintă mai mult de 5% din țesutul obținut prin rezecție transuretrală sau enucleare pentru hiperplazie nodulară
- **T1c**: tumoră identificată în unul sau în ambii lobi prin puncție-biopsie prostatică efectuată pentru PSA seric crescut

T2: tumoră palpabilă localizată la nivelul prostatei

- **T2a**: tumora afectează mai puțin de jumătate dintr-un lob
- **T2b**: tumora afectează mai mult de jumătate dintr-un lob
- **T2c**: tumora afectează ambii lobi

T3: tumoră cu extensie extracapsulară, dar clinic încă localizată

- **T3a**: extensie extracapsulară uni- sau bilateral, incluzând aici și invazia microscopică a colului vezical
- **T3b**: tumora invadează veziculele seminale

T4: tumora este fixată sau invadează structurile învecinate, altele decât veziculele seminale: colul vezical, sfincterul extern, rectul, mușchiul ridicător anal și/sau peretele pelvian

N – limfoganglioni regionali

Nx: limfoganglionii regionali nu au fost evaluați

No: fără metastaze în limfoganglionii regionali

N1: cu metastaze în limfoganglionii regionali

M – metastaze la distanță

Mx: metastazele la distanță nu pot fi evaluate

Mo: fără metastaze la distanță

M1: metastaze la distanță:

M1a: în limfoganglioni non-regionali

M1b: în oase

M1c: alte localizări cu/fără afectare osoasă

G – gradul histopatologic

Gx: gradul nu poate fi evaluat

G1: bine diferențiat (anaplazie ușoară) (scorul Gleason 2-4)

G2: moderat diferențiat (anaplazie moderată) (scorul Gleason 5-6)

G3-4: slab diferențiat/nediferențiat (anaplazie marcată) (scorul Gleason 7-10)

În funcție de valoarea PSA, de scorul Gleason, de stadiul clinic și de prezența metastazelor, cancerul de prostată poate fi subîmpărțit astfel: stadiu localizat (risc scăzut, intermediar și înalt), stadiu local avansat și stadiu metastatic (Tabelul 1).[6]

Prostatectomia radicală, retropubiană sau perineală reprezintă *standardul de aur* în tratamentul cancerului de prostată în forma localizată. Intervenția se poate efectua prin abord chirurgical deschis, laparoscopic sau robotic, și presupune excizia prostatei în bloc cu veziculele seminale, a lanțurilor ganglionare ilio-obturatorii și anastomoza uretro-vezicală. Operația în forma localizată a bolii are viză curativă. Dintre complicațiile asociate acestui tip de tratament,

TABELUL 1. **Clasificarea, conform *European Association of Urology*, în vederea stabilirii atitudinii terapeutice, privind riscul de recidivă biochimică a cancerului prostatic (bazată pe clasificarea D'Amico)**

Localizat			Local avansat
Risc scăzut	**Risc intermediar**	**Risc crescut**	
PSA<10 ng/ml și Scorul Gleason <7 și cT1-2a	PSA = 10-20 ng/ml sau Scorul Gleason 7 sau cT2b	PSA>20 ng/ml sau Scorul Gleason > 7 sau cT2c	orice PSA orice Scor Gleason cT3-4 sau cN+

sunt de menționat următoarele: hemoragie, fistulă urinară, complicații tromboembolice, drenaj limfatic prelungit, complicații infecțioase, incontinență urinară, disfuncție erectilă (se previne apariția acesteia prin prezervarea bandeletelor neurovasculare).[5]

Tratamentul (conform Ghidului *European Association of Urology*)

A) Stadiu localizat – risc scăzut

1. **Expectativa atentă** (***Watchful waiting*** – **WW**) este o metodă de tratament care presupune urmărirea atentă a pacienților. Principiul acestei atitudini terapeutice se bazează pe faptul că evoluția cancerului prostatic este lentă, diagnosticul fiind stabilit de regulă la pacienții vârstnici care asociază diferite comorbidități și o rată crescută a mortalității din cauza altor patologii decât cancerul prostatic. Le este indicată pacienților cu forme localizate ale bolii (stadiul T1a cu agresivitate joasă și medie), care nu sunt eligibili pentru o formă de tratament curativă, și celor cu speranță de viață scăzută (<10 ani). Inițierea unei forme de tratament este indicată atunci când pacientul prezintă simptome sau semne de progresie ale bolii.[6]
2. **Supravegherea activă** (***Active surveillance*** – **AS**) presupune urmărirea și monitorizarea atentă a pacienților cu forme localizate de cancer prostatic și risc scăzut, prin evaluarea periodică a PSA și biopsii prostatice, această formă de tratament permițând amânarea tratamentului farmacologic și/sau chirurgical/radioterapic până când apar primele semne de evoluție ale bolii (creșterea valorii PSA , PSAV >0,75 ng/mL, PSADT (timpul de dedublare al PSA) mai mic de 3 ani, progresia clinică decelată la tușeul rectal, creșterea scorului Gleason la repetarea biopsiei sau mai multe fragmente cu țesut tumoral și cu lungime mai mare față de biopsia precedentă).

   Indicații:

   - Speranța de viață >10 ani;
   - cT1-T2a;
   - PSA ≤10 ng/mL;
   - Scorul Gleason ≤6;
   - Densitatea PSA <0,15 ng/ml/cc;
   - Maximum două fragmente pozitive la biopsie pentru prezența de țesut tumoral;
   - ≤50% invazie tumorală pe fragmentele de biopsie.

   Le este contraindicată pacienților cu risc crescut sau care prezintă semne de progresie. Această atitudine terapeutică prezintă o serie de avantaje: evită supratratamentul, evită efectele secundare ale diferitelor forme de tratament, permite menținerea calității vieții pacienților. Urmărirea acestor pacienți presupune efectuarea periodică a tușeului rectal (cel puțin o dată pe an), dozarea PSA (minimum odată la 6 luni) și repetarea biopsiei prostatice (la 3-5 ani).[6,7,10]
3. **Prostatectomia radicală** le este indicată pacienților cu speranță de viață mai mare de 10 ani, fără comorbidități care să contraindice intervenția din cauza riscului operator și anestezic ridicat.

   Pacienții cu formă localizată și risc scăzut nu au indicație de limfodisecție, riscul de invazie limfoganglionară în acest stadiu fiind sub 5%. Tehnicile de cruțare a nervilor (*nerve-sparing*) au indicație atunci când pacienții nu prezintă risc de extensie extracapsulară (T1c, scorul Gleason <7 și PSA <10 ng/ml).[6,10,14]
4. **Radioterapia** externă este o alternativă eficientă la tratamentul chirurgical pentru pacienții cu cancer de prostată în faza localizată, care nu doresc sau care au contraindicație pentru tratamentul chirurgical. Pacienții cu risc scăzut pot beneficia de radioterapie externă cu intensitate modulată, cu doza totală de 74-78 Gy. Complicații: rectoragii, tenesme vezicale, diaree, LUTS, complicații gastrointestinale, edem scrotal, edeme ale membrelor pelviene, cistită radică, stricturi uretrale, disfuncție erectilă, fistule uro-digestive.

   Pacienții care au un scor IPSS bun, volumul prostatic <50 ml și care nu au antecedente de TURP, pot beneficia de brahiterapie cu doze joase. Brahiterapia cu doze joase (LDR-BT) presupune implantarea definitivă a unor semințe radioactive (Paladiu-103 sau Iod-125) la nivelul prostatei, protejând astfel structurile adiacente.[4,6,7,8,14]

   Indicațiile pentru LDR-BT ca monoterapie:

   - T1b-T2a N0M0;

- Scorul Gleason ≤6, cu <50% din fragmentele rezultate la puncție cu invazie tumorală;
- Scorul Gleason 7 (3+4), cu <33% din fragmentele rezultate la puncție cu invazie tumorală;
- PSA <10 ng/ml;
- Volumul prostatic <50 ml;
- Scorul IPSS <12;
- Qmax >15 ml/min.[6]

5. **Hormonoterapia** – nu are indicație pentru forma localizată cu risc scăzut.
6. **HIFU și crioterapia** se recomandă doar în contextul unor studii clinice, pentru formele cu risc scăzut.[6]

B) Stadiu localizat – risc intermediar

1. **Expectativa atentă** le este recomandată pacienților care nu sunt eligibili pentru o formă curativă de tratament sau celor cu o speranță de viață <10 ani.
2. **Supravegherea activă** nu este o opțiune de tratament pentru pacienții cu cancer prostatic în stadiu localizat și risc intermediar.[6]
3. **Prostatectomia radicală** le este recomandată pacienților cu speranță de viață >10 ani. Se recomandă efectuarea de limfodisecție extinsă, și nu limitată, atunci când riscul de limfoganglioni pozitivi este mai mare de 5%; la pacienților cu risc intermediar, riscul prezenței de limfoganglioni pozitivi variază între 3,7% și 20,1%. Se poate practica *nerve-sparing* atunci când pacienții nu prezintă risc de extensie extracapsulară (T1c, scorul Gleason <7 și PSA <10 ng/ml). La pacienții cu risc intermediar se poate utiliza IRM multiparametrică pentru a-i identifica pe aceia eligibili pentru *nerve-sparing*.[6,8]
4. **Radioterapia**

   Pacienții cu cancer prostatic și risc intermediar pot beneficia de radioterapie externă cu intensitate modulată (IMRT), cu o doză totală cuprinsă între 76 și 78 de Gy, în asociere cu terapia de deprivare androgenică o perioadă scurtă (între 4 și 6 luni). Pacienții care nu doresc deprivare androgenică (în special din cauza repercusiunilor asupra funcției sexuale) sau care au contraindicație pentru aceasta, ca urmare a comorbidităților asociate, pot beneficia de IMRT cu doză crescută (76-80 Gy) sau de asocierea dintre IMRT și brahiterapie. Brahiterapia cu doze înalte poate fi utilizată ca monoterapie atât la pacienții cu risc intermediar, cât și la cei cu risc scăzut. Brahiterapia cu doze înalte (HDR-BT) presupune implantarea temporară a unor semințe radioactive (Iridiu-92) în țesutul prostatic. Spre deosebire de brahiterapia cu doze joase, în care eliberarea dozei de radiație are loc pe parcursul mai multor săptămâni sau chiar luni, în cazul HDR-BT eliberarea se face rapid, în câteva minute.[4,6]
5. **Suprimarea androgenică** sub formă de monoterapie nu are indicație pentru pacienții cu risc intermediar.[6]

C) Stadiu localizat – risc înalt

1. **Expectativa atentă** le este recomandată pacienților care nu sunt eligibili pentru o formă curativă de tratament sau celor cu speranță scăzută de viață.
2. **Supravegherea activă** nu are indicație pentru acest stadiu.[6]
3. **Prostatectomia radicală**

   Constituie o soluție terapeutică viabilă în cazul pacienților cu cancer prostatic cu risc înalt și care nu prezintă invazia sfincterului uretral și nici a peretelui pelvian. Le este indicată pacienților cu speranță de viață >10 ani, fiind posibilă necesitatea asocierii altor variante terapeutice (abordare multimodală). Tehnicile de *nerve-sparing* se practică doar la pacienții cu risc scăzut de extensie extracapsulară. Pentru identificarea pacienților eligibili pentru *nerve-sparing* se poate utiliza IRM multiparametrică. Limfodisecția extinsă este obligatorie în toate cazurile de cancer prostatic cu risc înalt, incidența limfoganglionilor invadați tumoral în acest stadiu fiind de 15-40%.[6-8]

   Hormonoterapia adjuvantă nu are indicație în stadiul localizat cu risc înalt. Există studii care au demonstrat supraviețuirea bună a pacienților cu cancer prostatic cu risc înalt (studiul 1, Scorul Gleason 8-10 la PBP; studiul 2, PSA >20 ng/ml), pentru care asigurarea atitudinii terapeutice multimodale post-prostatectomie (deprivare androgenică și/sau radioterapie) a dus la obținerea unor rezultate bune în ceea ce privește rata de supraviețuire specifică cancerului – CSS (la peste 15 ani de la prostatectomie: studiul 1, CSS >60%; studiul 2, CSS >70%).[6]
4. **Radioterapia** este recomandată fie singură (o doză totală de 76-78 Gy), fie în asociere cu brahiterapia (doze joase sau doze înalte). Se recomandă și asocierea cu deprivarea androgenică pe termen lung (2-3 ani).[6,13]
5. **Deprivarea androgenică** le este recomandată pacienților care nu doresc sau celor care nu au indicație pentru tratament local, asimptomatici sau dimpotrivă, simptomatici, cu PSA-DT <12 luni, PSA >50 ng/ml și cu tumori slab diferențiate.[6,13]

D. Stadiu local avansat (risc înalt)

1. **Expectativa atentă** – în cazul pacienților cu M0 care nu doresc sau care nu sunt eligibili pentru

o formă de tratament local se recomandă deprivare androgenică sub formă de monoterapie la pacienții asimptomatici, dar care prezintă un timp de dedublare al PSA (PSADT) >12 luni și PSA <50 ng/ml și tumori care nu sunt slab diferențiate.[6,13]

2. **Supravegherea activă** nu are indicație pentru acest stadiu.
3. **Prostatectomia radicală** se practică în asociere cu alte variante terapeutice (hormonoterapie și/sau radioterapie), la pacienții atent selectați. Supraviețuirea specifică neoplasmului, post-prostatectomie la 10 ani, în cazul pacienților în stadiu local avansat, fără invazie ganglionară decelabilă preoperator, este estimată la aproximativ 85%. Nu există informații suficiente pentru a evalua supraviețuirea și evoluția bolii post-prostatectomie la pacienții cu invazie ganglionară decelabilă preoperator. Stadiul local avansat nu are indicație de *nerve sparing*. În cazul pacienților cu T3N0M0 este recomandată radioterapia de salvare (postoperator), ca alternativă la radioterapia adjuvantă, care se practică atunci când se constată creșterea postoperatorie a PSA.[6]
4. **Radioterapia** poate fi utilizată ca o componentă a tratamentului multimodal (o doză totală de 76-78 Gy), în asociere cu deprivarea androgenică pe termen lung (2-3 ani), post-prostatectomie, la pacienții cu N0 preoperator. În cazul celor diagnosticați cu cancer prostatic și invazie ganglionară (N+), decelată preoperator, atitudinea terapeutică corectă presupune radioterapie și deprivare androgenică o perioadă îndelungată.

De reținut – N+:

- Dacă preoperator se constată invazie ganglionară, pacientul are indicație de radioterapie externă și hormonoterapie o perioadă îndelungată;
- Dacă postoperator se constată invazie ganglionară, pacientul are indicație de hormonoterapie singură sau în asociere cu radioterapie.[6]

E. Hormonoterapia și managementul stadiului metastatic – M+

Opțiunile terapeutice precum WW, AS, prostatectomia radicală sau radioterapia nu au indicație în tratamentul pacientului cu cancer prostatic în stadiu M+. Tratamentul hormonal sau castrarea, fie cea chirurgicală, fie cea medicală (agoniști sau antagoniști de LH-RH), este metoda de elecție pentru managementul acestui stadiu, singur(ă) sau în asociere cu chimioterapia.

Cu excepția sindromului de compresiune medulară (ce apare secundar prezenței unor metastaze osoase vertebrale), pentru care tratamentul presupune fie orhidectomie bilaterală, fie deprivare androgenică pe baza antagoniștilor de LH-RH, nu există un consens privind superioritatea unui anumit tip de deprivare androgenică pentru celelalte cazuri de metastaze osoase (orhidectomie, analogi sau antagoniști de LH-RH).[6]

Hormonoterapia

Încă de la începutul anilor 1940 a fost dovedită implicarea androgenilor în patogenia cancerului prostatic, precum și eficacitatea castrării pacienților cu neoplasm prostatic în ceea ce privește evoluția și prognosticul bolii. Astfel, din acel moment, supresia androgenică a devenit principala metodă de tratament. Cercertările privind identificarea unor molecule care să asigure supresia androgenică au fost încununate cu succes la începutul anilor 1980, când au fost publicate primele informații despre eficacitatea analogilor de LH-RH, din 1985 ei devenind un element-cheie în managementul acestei patologii.[7,13]

Secreția androgenilor este mediată de sistemul hipotalamo-hipofizo-gonadic. Astfel, LH-RH eliberat din hipotalamus acționează la nivelul hipofizei, unde stimulează eliberarea FSH și a LH, cel din urmă stimulând producția de testosteron prin acțiunea sa directă asupra celulelor Leydig din testicule. Aproximativ 90% din androgeni sunt produși la nivel testicular sub acțiunea LH, restul androgenilor (androstendion și dehidroepiandrosteron) fiind produși în glandele suprarenale, sub acțiunea ACTH. În prostată, testosteronul circulant este transformat sub acțiunea 5-alfa-reductazei în dihidrotestosteron, moleculă având o afinitate pentru receptorii androgenici de aproximativ 10 ori mai mare decât cea a testosteronului și implicată în modularea transcripției ADN. Producția hipotalamică de LH-RH este mediată printr-un mecanism de tip feedback negativ de către androgenii și estrogenii circulanți.[4,7,13]

Deprivarea androgenică se poate realiza fie prin blocarea secreției de androgeni (la nivel central – agoniști sau antagoniști de LH-RH; la nivel periferic – orhidectomie bilaterală), fie prin prin blocarea acțiunii androgenilor (antiandrogeni steroidieni și nesteroidieni).[6,7,13]

a) **Orhidectomia bilaterală** a fost timp îndelungat metoda de elecție în tratamentul cancerului de prostată, dar odată cu introducerea analogilor de LH-RH, indicația orhidectomiei a devenit tot mai restrânsă, în prezent fiind recomandată pentru managementul stadiului metastatic cu determinări secundare osoase vertebrale care produc sindrom de compresiune medulară. Orhidectomia duce la scăderea rapidă a testosteronului circulant, nivelul de castrare (testosteronul seric <50 ng/dl) obținându-se în mai puțin de 12 ore.[5,6,7,13]

b) **Agoniștii sau analogii de LH-RH** (goserelina, buserelina, triptorelina, leuprolida acetat) acționează asupra receptorilor hipofizari, producând desensibilizarea și scăderea numărului acestora și, implicit, scăderea producției de LH și testosteron. Inițial, până să se realizeze desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru LH-RH, analogii de LH-RH produc creșterea nivelului de LH și de testosteron, fenomen denumit *flare-up*, care apare de regulă la 2-3 zile de la inițierea tratamentului și care durează între 10 și 20 de zile. În această perioadă, pacienții pot prezenta agravarea simptomelor asociate: dureri osoase cu intensitate crecută, sindrom de compresiune medulară, retenția acută de urină și insuficiența renală de tip obstructiv, hipercoagulabilitate, disfuncții cardiovasculare și deces. Administrarea concomitentă a unui antiandrogen timp de patru săptămâni reduce considerabil riscul de apariție a fenomenului *flare-up*. Administrarea se face intramuscular o dată la o lună, la 3, 6 sau 12 luni.[4,6]

c) **Antagoniștii de LH-RH** (abarelix, degarelix) acționează la nivel hipofizar, blocând receptorii de LH-RH, acțiunea lor fiind imediată și competitivă. Rezultă astfel scăderea imediată a nivelului de LH și, implicit, și a producției testosteronului la nivel gonadic. Tratamentul cu antagoniști de LH-RH nu se asociază cu *flare-up*, deci nu este necesară administrarea concomitentă a antiandrogenilor. Această clasă de medicamente este asociată cu o serie de reacții adverse mediate histaminic, astfel că utilizarea lor este limitată, fiind considerată medicație de linia a doua.[4,6-8]

d) **Antiandrogenii** acționează competitiv cu androgenii circulanți la nivelul receptorilor androgenici prostatici. Din punctul de vedere al structurii chimice, această clasă de medicamente se împarte în androgeni steroidieni (ciproteronă acetat, megestrol acetat, medroxiprogesteron acetat) și androgeni nesteroidieni (nilutamidă, flutamidă, bicalutamidă). Antiandrogenii steroidieni, spre deosebire de cei nesteroidieni, se asociază cu scăderea nivelului testosteronului seric, ducând astfel la apariția unor efecte secundare precum disfuncția erectilă, scăderea libidoului, scăderea densității minerale osoase. Alte reacții adverse întâlnite în cazul administrării antiandrogenilor steroidieni sunt: ginecomastia, toxicitatea cardiovasculară și hepatică.[4,6-8]

e) **Alte molecule** utilizate în managementul pacienților refractari la castrare (EAU 2017):

- Abiraterona acetat este un inhitor de CYP 17, care blochează producția testosteronului la nivelul glandelor suprarenale și al tumorii, scăzând astfel nivelul testosteronului intracelular. Pentru a preveni apariția hiperaldosteronismului este recomandată asocierea cu prednison sau prednisolon.
- Enzalutamida este un antiandrogen de generație nouă, cu afinitate pentru receptorii androgenici superioară celei a celorlalți antiandrogeni nesteroidieni.[6]

Blocada androgenică totală presupune blocarea producției de testosteron la nivelul gonadelor (fie prin orhidectomie, fie prin administrarea de analogi de LH-RH), precum și al glandelor suprarenale (prin administrarea de antiandrogeni). Conform datelor din literatura de specialitate, se pare că blocada androgenică totală nu aduce beneficii semnificative privind supraviețuirea pacienților, în comparație cu deprivarea androgenică sub formă de orhidectomie bilaterală sau cu administrarea analogilor de LH-RH.[6,7]

Deprivarea androgenică intermitentă este asociată cu creșterea calității vieții pacienților, secundar scăderii incidenței reacțiilor adverse sau a intensității acestora, precum și cu întârzierea progresiei bolii către forma rezistentă la castrare, care de regulă se instalează după 2 ani de la inițierea deprivării androgenice continue. Deprivarea androgenică poate fi oprită atunci când pacientul a fost informat cu privire la implicațiile formei intermitente de tratament, dacă pacientul este compliant, dacă nu există semne de progresie, dacă valoarea PSA <4 ng/ml (în stadiul metastatic). Tratamentul se reia când apar semne de progresie ale bolii sau dacă se constată creșterea valorii PSA (10-20 ng/ml la pacienții aflați în stadiu metastatic).[6,7]

Atunci când pacienții se prezintă *per primam* în stadiu metastatic, este recomandată asocierea dintre castrare (deprivare androgenică) și chimioterapie, cu docetaxel. Pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioterapie sau care nu o doresc, se recomandă inițierea deprivării androgenice, asociată sau nu cu antiandrogeni.

Deprivarea androgenică la pacienții asimptomatici aflați în stadiu metastatic încetinește evoluția bolii și previne apariția unor complicații severe, precum sindromul de compresiune medulară secundar metastazelor osoase, fracturile pe os patologic, determinările secundare cu alte localizări decât cele osoase, obstrucția urinară și insuficiența renală de cauză obstructivă.

În cazul pacienților simptomatici aflați în stadiu metastatic, deprivarea androgenică și-a dovedit utilitatea în ceea ce privește ameliorarea simptomatologiei, precum și în reducerea riscului de apariție a unor complicații severe.[6]

F. Tratamentul pacienților rezistenți la castrare

Definiția castrării presupune scăderea nivelului testosteronului seric sub 50 ng/dl.

Progresia biochimică se constată atunci când există două creșteri consecutive ale PSA, rezultând creșterea cu peste 50% a celei mai mici valori sau PSA >2 ng/ml.

Progresia radiologică constă în apariția a cel puțin două metastaze osoase noi sau apariția de metastaze non-osoase.

În cazul pacienților rezistenți la castrare, dar fără metastaze osoase, se recomandă scintigrafie osoasă și CT atunci când nivelul PSA atinge 2 ng/ml. Dacă investigațiile imagistice nu decelează determinări secundare, se recomandă repetarea acestora atunci când PSA ≥5 ng/ml sau de fiecare dată când se constată dublarea valorii PSA (dozarea se face la trei luni).[6,7]

Managementul pacienților rezistenți la castrare aflați în stadiul metastatic:

- Opțiuni terapeutice de prima linie: abirateronă, enzalutamidă, docetaxel, sipuleucel T;
- Linia a doua: cabazitaxel (de intenție în cancerele rezistente la docetaxel), abirateronă (secundar administrării docetaxel), enzalutamidă (după docetaxel), radioizotopi (Radiu-223);
- Tratamentul simptomatic în cazul pacienților cu dureri osoase secundar prezenței metastazelor presupune radioterapie țintită, bifosfonați de generația a III-a (atunci când radioterapia nu este disponibilă), intervenție chirurgicală cu scop paliativ;
- Sindromul de compresiune medulară este o urgență; managementul acestuia presupune administrarea de corticosteroizi în doze mari, IRM, evaluare neurochirurgicală în vederea stabilirii oportunității decompresiunii chirurgicale și ulterior radioterapie; atunci când nu se poate realiza decompresiunea chirurgicală, radioterapia (cu/fără tratament sistemic) rămâne soluția de ales;
- Administrarea de bifosfonați (acid zolendronic) și denosumab și-a dovedit eficiența în ceea ce privește scăderea riscului de apariție a complicațiilor asociate prezenței metastazelor osoase; atunci când se optează pentru bifosfonați/desonumab, se recomandă administrarea de suplimente de calciu și vitamina D.[6]

Monitorizarea după inițierea tratamentului

Monitorizarea valorii PSA după tratamentul local (prostatectomie radicală sau radioterapie) este un element-cheie în urmărirea pacienților cu cancer de prostată. Valoarea PSA pentru care se consideră recidivă biochimică este diferită între cele două metode de tratament. Astfel, în cazul pacienților la care se practică prostatectomia radicală, se consideră recidivă biochimică atunci când există două creșteri succesive ale valorii PSA >0,2 ng/ml, în timp ce în cazul radioterapiei, recidiva biochimică este considerată atunci când se înregistrează o creștere a valorii PSA cu cel puțin 2 ng/ml peste valoarea cea mai mică obținută în urma tratamentului.[6]

Valoarea PSA scade rapid post-prostatectomie (acesta fiind de regulă nedetectabil în primele 6 săptămâni, în special în cazurile în care operația a fost cu viză curativă), spre deosebire de situația întâlnită în cazul radioterapiei, când valoarea PSA scade lent, acesta putând atinge *valoarea cea mai mică (nadir)* în decurs de 3 ani sau chiar mai mult de la momentul inițierii tratamentului. Persistența crescută a PSA postoperator poate fi întâlnită în cazul prezenței unui rest tumoral sau a micrometastazelor. Creșterea lentă a PSA postoperator este caracteristică apariției recidivei, în timp ce constatarea creșterii rapide postoperator este sugestivă pentru prezența metastazelor la distanță.

Dozarea PSA postoperator se recomandată a fi efectuată la 3, 6 și 12 luni, apoi la 6 luni timp de 3 ani, urmând ca ulterior să se efectueze o dată pe an. Utilizarea investigațiilor imagistice în monitorizarea pacienților post-tratament local se recomandată a fi efectuată la pacienții cu recidivă biochimică sau la cei cu manifestări clinice.

În cazul pacienților pentru care varianta terapeutică aleasă este deprivarea androgenică, evaluarea trebuie făcută la fiecare 3-6 luni de la inițierea tratamentului, cu dozarea PSA și a testosteronului (pentru a ne asigura că se află în intervalul de castrare <50 ng/dl). Pacienții fără metastaze ce răspund la tratament pot fi evaluați la 6 luni, în timp ce prezența metastazelor impune supravegherea mai atentă, reevaluarea urmând a se efectua la intervale de 3 ori 6 luni.

În cazul deprivării androgenice intermitente, se recomandă reevaluarea lunar sau din 3 în 3 luni.

Creșterea valorii PSA sau apariția de manifestări clinice sugestive pentru prezența ori apariția de noi metastaze osoase necesită efectuarea scintigrafiei osoase, în special dacă se are în vedere schimbarea protocolului terapeutic[6-8].

Bibliografie

1. Mischianu D (coord. vol.). Anatomie chirurgicală și operatorie, sub red. Constantinescu N. Vol. IV. Cap. 21 – Organe pelvine la bărbat. Subcap. 21b – Prostata. Ed. Academiei Oamenilor de Știință din România, București, 2018.
2. Ionescu M. Dicționar de anatomiști. Ed. Litera, București, 1991, pg 177.
3. Pricop C. Hiperplazia benignă de prostată – ghidul pacientului și al medicului de familie. Ed. Terra Nostra, 2001, p. 21.
4. Sinescu I, G. Glück G (sub red.). Tratat de urologie. Ed. Medicală, 2008. Cap. 28 și 29.
5. Urologie – Curs pentru studenți. Ed. Universitară „Carol Davila", București, 2022, Cap. 8 și 9.
6. Ghidul Asociației Europene de Urologie, Ediția 2022.
7. Popescu I, Ciuce C (Sub red.). Tratat de chirurgie, Ediția a II-a. Vol. IX Uro-oncologie, Coord. Coman I. Ed. Academiei Române, 2016, Secțiunea 4 – Cancerul de prostată.
8. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 11th Ed. Review. Elsevier, 2016, Cap. 107-121.
9. Urologie clinică pentru pregătirea în rezidențiat. Vol. I, Cap. 21 – Tumori prostatice. Ed. Universitară „Carol Davila", București, 2022,
10. Tănase A (sub red.). Urologie și nefrologie chirurgicală,. Cap. 14 – Adenomul și cancerul de prostată. Chișinău, 2003,
11. Salam MA. Principles and Practice of Urology, Vol. I, Brown Walker Press, Florida, USA, 2003, Section 12 – Prostate cancer.
12. American Urological Association. *The Journal of Urology*. Vol. 193, Issue 4, 2015, pg. 1084-1085, 1089-1090.
13. Stratton KL, Morgans AK. Urologic Oncology: Multidisciplinary Care for Patients. Springer, USA, 2022, cap. 4, 5, 6, 7, 8.
14. Rastinehad AR, Siegel DN, Wood BJ, McClure T. Interventional Urology. Second Ed., Springer, USA, 2021, cap. 2, 5, 6, 7.